Analisis Fungsional Senyawa Aktif Eugenol Daun Lampes secara in silico sebagai Kandidat Agen Kompetitif Inhibitor ox-LDL Dalam Berikatan dengan SR-A dan CD-36 "Studi Pendahuluan Eksplorasi Obat Untuk Pencegahan Aterosklerosis"

SKRIPSI

DISUSUN OLEH: MIFTAHUL HUDA NASHRUDDIN NIM.17910049



PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG

2021

Analisis Fungsional Senyawa Aktif Eugenol Daun Lampes secara in silico sebagai Kandidat Agen Kompetitif Inhibitor ox-LDL Dalam Berikatan dengan SR-A dan CD-36

SKRIPSI

Diajukan Kepada:
Fakultas kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri
Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)

Oleh:
MIFTAHUL HUDA NASHRUDDIN
NIM.17910049

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UIN MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021

Analisis Fungsional Senyawa Aktif Eugenol Daun Lampes secara in silico sebagai Kandidat Agen Kompetitif Inhibitor ox-LDL Dalam Berikatan dengan SR-A dan CD-36

SKRIPSI

Oleh:

MIFTAHUL HUDA NASHRUDDIN NIM.17910049

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal: 24 Juni 2021

Pembimbing I,

Pembimbing II,

dr. Ermin Rachmawati, M.Biomed.

NIP. 198209242008012010

Dr. Zainabur Rahmah, M.Si.

NIDT. 19810207201701012122

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed

NIP. 198105182011012011

Analisis Fungsional Senyawa Aktif Eugenol Daun Lampes secara in silico sebagai Kandidat Agen Kompetitif Inhibitor ox-LDL Dalam Berikatan dengan SR-A dan CD-36

SKRIPSI

Oleh:

MIFTAHUL HUDA NASHRUDDIN NIM.17910049

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima Sebagai Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked.)

Tanggal: 24 Juni 2021

Penguji Utama	dr. Ana Rahmawati, M.Biomed		
	NIP. 197412032009122001		
Ketua Penguji	Dr. Zainabur Rahmah, M.Si.	/ A	
	NIDT. 19810207201701012122	/ <u>/</u> /	ν
Sekretaris Penguji	dr. Ermin Rachmawati, M.Biomed.	0.1115	100
	NIP. 198209242008012010	S III	\sim

Mengesahkan:

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter, dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed

NIP. 198105182011012011

HALAMAN PERSEMBAHAN

"Ya Allah Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia"

Alhamdulillah alladzi bini'matihi tatimmusholihaat
Atas izin Allah SWT dan dorongan serta doa restu dari orang tua
Kupersembahkan kepada kedua orangtuaku Ibuk dan Abah yang telah banyak
sekali memberikan masukan serta saran kepadaku
Terimakasih atas segala dukungan moral, spiritual, dan kasih sayang yang tidak
ada batasnya

Kalaupun seisi dunia ini kuberikan untuk membalas kasih sayang Ibuk dan Abah, maka tidaklah cukup.

Hanya doa yang dapat ku panjatkan
"Robbighfirlii waliwalidayya warhamhuma kama robbayani shogiroo"
Aaaamiin.

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Miftahul Huda Nashruddin

NIM : 17910049

Program Studi: Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

JX595502900

Magetan, 27 Desember 2021

Yang membuat pernyataan,

Miftahul Huda Nashruddin

NIM.17910049

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karuniaNya kepada penulis selama proses menyelesaikan skripsi ini. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW yang mengantarkan manusia dari zaman kegelapan ke zaman yang terang benderang ini. Alhamdulillah skripsi dengan judul "Analisis Fungsional Senyawa Aktif Eugenol Daun Lampes secara in silico sebagai Kandidat Agen Kompetitif Inhibitor ox-LDL Dalam Berikatan dengan SR-A dan CD-36" ini dapat diselesaikan guna memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan pada jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan karena menyadari keterbatasan yang ada. Untuk itu demi sempurnanya skripsi ini, penulis sangat membutuhkan dukungan dan sumbangsih pikiran yang berupa kritik dan saran yang membangun. Selama penulisan skripsi ini tentunya penulis tidak lepas dari berbagai pihak yang telah mendukung dan membimbing penulis selama proses penyelesaian skripsi ini. Kasih sayang yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya penulis berikan kepada:

- Ibunda Dra. Gemini, Ayahanda H. M. Nashruddin dan seluruh keluarga penulis yang telah memberikan dorongan doa, nasihat, motivasi, serta pengorbanan materiilnya selama penulis menempuh studi di UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 2. Prof. Dr. M. Zainuddin, MA selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 3. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M.Kes, Sp.Rad (K), selaku Dekan FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 4. dr. Tias Pramesti Griana, M.Biomed, selaku ketua Program Studi Pendidikan FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- 5. dr. Ana Rahmawati, M.Biomed. selaku penguji utama yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun.

6. Ibu dr. Ermin Rachmawati, M.Biomed. selaku dosen pembimbing skripsi sekaligus dosen pembimbing akademik yang telah memberikan pengarahan dan pengalaman berharga sehingga penulis dapat menyusun skripsi ini dengan baik.

7. Dr. Zainabur Rahmah, M.Si. selaku dosen sekaligus dosen pembimbing skripsi yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasi serta memberikan tantangan dan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi penulis.

8. M. Aldyan Yuda, Syanindita Puspa Wardani, Kamilatun Nikmah, dan Mutiara Nor Afifah yang senantiasa memberikan masukan dan kritik serta dorongan kepada penulis untuk mengerjakan skripsi penulis.

9. Segenap teman-teman Claustrum 2017 yang selalu memberikan dukungan secara moral kepada penulis.

10. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan proposal skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan proposal skripsi ini masih terdapat kekurangan. Penulis berharap semoga hasil skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis pribadi. Amin Ya Rabbal Alamin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Magetan, 27 Desember 2021

Penulis,

Miftahul Huda Nashruddin

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK	XV
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademik	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Aterosklerosis	7
2.1.1 Pengertian	7
2.1.2 Tipe-tipe Aterosklerosis	7
2.1.3 Sel Busa sebagai Marker Awal Penanda Aterosklerosis	8
2.2 Peran CD-36 dan SR-A pada sel busa aterosklerosis	11
2.2.1 CD-36	11
2.2.1 SR-A	12
2.3 Farmakoterapi aterosklerosis	14
2.4 Lampes (Ocimum sanctum L.)	14

2.4.1	Gambaran Umum	14
2.4.2.	Kandungan Kimia	17
2.4.3.	Efek terapeutik	19
2.5 T	injauan senyawa aktif daun lampes	20
2.5.1.	Eugenol	20
2.6 N	Aetode In Silico	22
2.7 K	Kerangka Teori Penelitian	27
BAB III K	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	28
3.1	Kerangka Konsep Penelitian	28
3.2	Hipotesis Penelitian	28
3.2.1 inhibi	Mengetahui potensi senyawa aktif daun lampes eugenol terhadap si aterosklerosis secara in silico.	28
	Mengetahui kekuatan afinitas ikatan eugenol terhadap SR-A, dan Cara in silico	
BAB IV N	METODE PENELITIAN	30
4.1 l	Desain Penelitian	30
4.2	Variabel Penelitian	30
4.2.1	Variabel bebas	30
4.2.2	Variabel terikat	30
4.2.3	Variabel kontrol	30
4.3	Геmpat dan Waktu Penelitian	30
4.3.1	Waktu penelitian	30
4.3.2	Tempat penelitian	30
4.4	Alat dan Bahan	31
4.4.1	Alat	31
4.4.2	Bahan	31
4.5	Definisi Operasional	31
4.6 P	rosedur Penelitian	32
4.6.1	Preparasi Ligan	32
4.6.2	Preparasi protein reseptor	32
4.6.3	Penambatan Molecular Docking	32
4.6.4	Visualisasi hasil docking	32
4.6.5	Uji Human Intestinal Absorption (HIA)	33
4.6.6	Uii Lipinski Rule of five (Ro5)	33

4.	6.7	Uji Prediction of activity spectra for substances (PASS)	33
4.7	Al	ur penelitian	34
4.8	Aı	nalisis Hasil	35
BAB V	V HA	SIL DAN PEMBAHASAN	36
5.1	На	asil Penelitian	36
5.	1.1	Profil fisikokimia dan kelarutan dari senyawa eugenol	36
5.	1.2	Prediksi Farmakokinetik	37
5.	1.3	Prediksi mekanisme kerja Eugenol	38
5.	1.4	Potensi Eugenol untuk bekerja pada aterosklerosis	40
5.2	Pe	mbahasan	42
	2.1 el bus	Prediksi Eugenol sebagai kandidat obat menghambat pemben a aterosklerosis	
5.	2.2	Uji Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)	44
5.	2.3	Hasil Nilai Binding affinity Ligan-Reseptor	45
5.3	Ka	ijian Integrasi Islam	45
BAB V	VI KI	ESIMPULAN DAN SARAN	49
6.1	Ke	esimpulan	49
6.2	6.2 Saran		49
DAFT	AR I	PUSTAKA	50
LAMI	PIRA	N	54

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	kandungan kimia lampes	17
Tabel 2.2	Efek terapeutik lampes	19
Tabel 5.1	Profil Fisikokimia dari eugenol	36
Tabel 5.2	Profil senyawa Eugenol menggunakan uji Ro50	38
Tabel 5.3	Skor PA senyawa Eugenol dengan uji PASS online	38
Tabel 5.4	Hasil docking senvawa uji eugenol dengan SR-A dan CD36	4 1

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tipe-tipe aterosklerosis	. 8
Gambar 2.2 Proses terjadinya sel busa	. 10
Gambar 2.3 Gambar CD-36	. 12
Gambar 2.4 Scavenger Receptor tipe A	. 13
Gambar 2.5 Tumbuhan lampes	. 16
Gambar 2.6 Senyawa eugenol	. 22
Gambar 2.7 Kerangka teori penelitian	. 27
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian	. 28
Gambar 4.1 Alur penelitian	. 34
Gambar 5. 1 Hasil visualisasi 3D & 2D ikatan antara senyawa eugenol den	gan
SRA	42
Gambar 5. 2 Hasil visualisasi 3D & 2D ikatan antara senyawa eugenol den	gan
CD36	42

DAFTAR SINGKATAN

ABCA1 : Adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1

ABCG1 : Adenosine triphosphate-binding cassette sub-family G

member-1

ACAT-1 : Acethyl CoA Acethyltransferase-1

ApoA-1 : Apolipoprotein A

CD-36 : Cluster Differentiation-36

GOT : Glutamic Oxaloacetic Transaminase

GPT : Glutamic Piruvic Transaminase

HBA : Hydrogen Bond Acceptor

HBD : Hydrogen Bond Donor

HIA : Human Intestinal Absorption

HDL : High Density Lipoprotein

ICAM-1 : Interceluler adhesion molecule-1

IL-8 : Interleukin-8

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

LAL : Lysosomal Acid Lipase

LDH : Lactate Dehydrogenase

LOX-1 : Lectin-like Oxidized low-density lipoprotein receptor-1

M-CSF : Macrofag Coloning Stimulating Factor

MCP-1 : Monocyte Chemotactic Potein-1

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

NCEH : Neutral Cholesterol Ester Hydrolase

ox-LDL : Oxidized Low-Density Lipoprotein

PA : Probable Activity

PASS : Prediction of activity spectra for substances

PI : Probable Inactivity

PJK : Penyakit Jantung Koroner

PPAR- γ : Peroxisome Proliferator-Activator Receptor- γ

PTM : Penyakit Tidak Menular

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship

RE : Retikulum Endoplasma

Ro5 : Lipinski's Rule of Five

ROS : Reactive oxygen species

SBDD : Structure Based Drug Design

SKA : Sindrom Koroner Akut

SR : Scavenger Receptors

SR-A : Scavenger Receptors type A

SR-B : Scavenger Receptors type B

VCAM-1 : Vascular cell adhesion molecule-1

WHO : World Health Organization

ABSTRAK

Analisis Fungsional Senyawa Aktif Eugenol Daun Lampes secara *in silico* sebagai Kandidat Agen Kompetitif Inhibitor ox-LDL Dalam Berikatan dengan SR-A dan CD-36

Pada kondisi hiperkolesterolemia terjadi penumpukan LDL di pembuluh darah, ROS dan NADPH mengoksidasi LDL sehingga terbentuklah ox-LDL. SRA dan CD36 merupakan reseptor yang berperan penting dalam terbentuknya sel busa. Reseptor tersebut dapat mengikat ox-LDL yang selanjutnya akan difagositosis oleh makrofag. Penumpukan ox-LDL dapat memicu terbentuknya sel busa. Adapun penatalaksanaan hiperkolesterolemia berupa obat golongan statin, akan tetapi obat tersebut menimbulkan beberapa efek samping yakni; peningkatan tekanan darah, dan kerusakan hati. Pengobatan tradisional mempunyai efek samping lebih kecil dan mempunyai manfaat yang lebih luas diandingkan dengan obat-obatan modern. Tumbuhan lampes (Ocimum sanctum linn) merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa eugenol. Ox-LDL dapat dicegah menggunakan senyawa eugenol yang memiliki potensi hipolipidemia. Membuktikan potensi senyawa aktif daun lampes eugenol dengan inhibisi aterosklerosis secara in silico. Desain penelitian ini adalah penelitian deskriptif eksploratif, Penelitian ini dilakukan dengan beberapa tahapan meliputi: preparasi ligan, preparasi protein reseptor, uji Human Intestinal Absorption (HIA), Uji Lippinski Rule of five (Ro5), Uji Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS), penambatan molekular (Molecular Docking) dan visualisasi hasil docking. Hasil uji docking senyawa eugenol dengan SRA dan CD36 tumbuhan lampes (Ocimum sanctum linn) yang diujikan memiliki nilai binding affinity terbaik yaitu -5 kkal/mol dan -5,8 kkal/mol. Senyawa eugenol memiliki efek hipolipidemia sedang. Eugenol juga memiliki kemampuan terabsorbsi baik di usus dan mampu menembus membrane sel sehingga dapat direkomendasikan menjadi kandidat obat antiaterosklerosis.

Kata kunci: Eugenol, daun lampes (*Ocimum sanctum linn*), SRA & CD36, in silico, antiaterosklerosis

ABSTRACT

In silico Functional Analysis of Basil Leaf Eugenol Active Compounds as Candidates for Competitive Agents of Ox-LDL Inhibitors in Binding to SR-A and CD-36

In hypercholesterolemic conditions, LDL builds up in the blood vessels, ROS and NADPH oxidize LDL to form ox-LDL. SRA and CD36 are receptors that play an important role in the formation of foam cells. These receptors can bind ox-LDL which will then be phagocytosed by macrophages. The buildup of ox-LDL can trigger the formation of foam cells. The management of hypercholesterolemia is in the form of statin drugs, but these drugs cause several side effects, namely; increased blood pressure, and liver damage. Traditional medicine has fewer side effects and has a wider range of benefits than modern medicine. Basil leaf (Ocimum sanctum linn) is a plant that contains eugenol compounds. Ox-LDL can be prevented by using eugenol compounds which have the potential for hypolipidemia. Proving the potency of the active compound of basil eugenol leaf with in silico inhibition of atherosclerosis. The design of this research is descriptive exploratory research. This research was carried out in several stages including: ligand preparation, receptor protein preparation, Human Intestinal Absorption (HIA) test, Lippinski Rule of five (Ro5) test, Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) test, Molecular Docking and visualization of docking results. The results of the docking test for eugenol compounds with SRA and CD36 of the lampes plant (Ocimum Sanctum Linn) tested had the best binding affinity values, namely -5 kcal/mol and -5.8 kcal/mol. Eugenol compounds have a hypolipidemic effect. Eugenol also has the ability to be well absorbed in the intestine and is able to penetrate cell membranes so that it can be recommended as an antiatherosclerosis drug candidate.

Keywords: Eugenol, Basil leaf (*Ocimum sanctum linn*), SRA & CD36, in silico, antiatherosclerosis

BABI

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyebab kematian nomor satu PTM (Penyakit Tidak Menular) setiap tahun di seluruh dunia adalah penyakit kardiovaskuler. Penyakit kardiovaskuler adalah segala penyakit yang disebabkan oleh gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah (Kemenkes RI, 2014). Laporan dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa penyakit kardiovaskular mempengaruhi sekitar 422,7 juta orang dan menyebabkan sekitar 17,9 juta kematian global di seluruh dunia pada tahun 2015. Prevalensi penyakit kardiovaskular meningkat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah termasuk Indonesia, dan menyebabkan lebih dari 80% kematian (Song *et al.*, 2020). Di Indonesia, penyakit kardiovaskuler menempati posisi tertinggi yaitu sekitar 2.650.340 penderita dengan jumlah terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Timur yaitu sejumlah 375.127 orang (Kemenkes RI, 2014).

Data tersebut menyimpulkan bahwa penyakit kardiovaskular merupakan penyakit yang harus diutamakan penanganannya. Karenanya, upaya penemuan obat untuk mengurangi prevalensi penyakit kardiovaskuler menjadi salah satu prioritas di dunia penelitian saat ini termasuk di Indonesia (Kemenkes RI, 2014). Target penting dalam mekanisme penurunan penyakit kardiovaskular utamanya penyakit jantung koroner adalah proses aterosklerosis fase awal. Aterosklerosis adalah proses patologis di dinding arteri yang ditandai dengan akumulasi lipid dan inflamasi kronis sebagai respon terhadap pemaparan yang berkepanjangan terhadap stresor oksidatif dan melibatkan berbagai jenis sel dan mediator seluler. Terdapat dua kelainan yang mendasari terjadinya aterosklerosis, yaitu akumulasi lipid dan proses inflamasi kronis. Peran hiperkolesterolemia dianggap sebagai penyebab langsung disfungsi endotel dengan mengubah permeabilitas endotel sehingga memungkinkan migrasi LDL ke ruang sub endotel (Abdulsalam *et al.*, 2020).

Penumpukan LDL di sub endotel tunika intima selanjutnya teroksidasi oleh ROS (Reactive Oxygen Species), NADPH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*), myeloperoksidase, dan lipoperoksidase sehingga menyebabkan

terbentuknya LDL teroksidasi (ox-LDL) (Abdulsalam et al., 2020). Setelah itu, ox-LDL menstimulasi sel-sel endotel untuk mengeluarkan molekul adhesi Vascular Cell Adhesion Molecule- 1 (VCAM-1), Intercelluler Cell Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), sitokin pro-inflamasi yaitu Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), dan kemokin Interleukin-8 (IL-8). Monosit yang bersirkulasi di aliran darah menjadi melekat pada sel endotel yang teraktivasi dan masuk ke dalam ruang subendotel. Setelah masuk, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag melalui interaksi dengan growth factor M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) yang distimulasi oleh ox-LDL. Makrofag yang sudah berdiferensiasi kemudian memfagosit ox-LDL berikatan dengan scavenger receptor (Abdulsalam et al., 2020).

Pembentukan sel busa makrofag merupakan ciri utama lesi aterosklerotik stadium awal. Penyerapan ox-LDL yang tidak terkontrol, esterifikasi kolesterol berlebihan dan disregulasi pelepasan kolesterol mengakibatkan akumulasi kolesterol ester yang disimpan sebagai lipid sitoplasma dan selanjutnya memicu pembentukan sel busa. Cluster Differentiation-36 (CD-36) dan Scavenger (SR-A) menyumbang 75% hingga 90% reseptor menginternalisasi ox-LDL oleh makrofag. Setelah internalisasi, lipoprotein dikirim ke endosom / lisosom, di mana kolesterol ester dihidrolisis menjadi kolesterol bebas oleh lysosomal acid lipase (LAL). Kolesterol bebas yang dilepaskan diesterifikasi kembali pada retikulum endoplasma (RE) oleh Acethyl CoA Acethyltransferase-1 (ACAT-1) dan disimpan dalam droplet lipid sitoplasma. Jika ini terus menerus terjadi, kolesterol bebas yang berlebihan akan terakumulasi di makrofag menghasilkan pembentukan sel busa (Yu et al., 2013).

Tingginya angka kejadian penyakit kardiovaskular global membuat para ilmuwan mencari obat yang efektif dan efisien untuk menurunkan angka kejadian penyakit ini. Saat ini belum terdapat mekanisme yang efektif dalam pencegahan aterosklerosis. Upaya non farmakologis seperti perubahan pola hidup sehat belum membuahkan hasil yang nyata. Penggunaan agen farmakologis seperti golongan statin dan fibrat memiliki beberapa efek samping yaitu hepatotoksik jika dipakai dalam jangka panjang. (Lewis, 2009). Menurut Ikaditya, 2016 bahwa pengobatan

tradisional mempunyai efek samping lebih kecil dan mempunyai manfaat yang lebih luas diandingkan dengan obat-obatan modern (Ikaditya, 2016).

Tumbuhan lampes (Ocimum Sanctum Linn) merupakan salah satu obat tradisional yang dipercaya mempunyai banyak khasiat terutama di bagian daunnya. Tanaman Ocimum Sanctum Linn umumnya dikenal sebagai "Tulsi", termasuk family Lamiaceae. Lampes merupakan tanaman tegak, banyak bercabang, harum, tinggi sekitar 30-60 cm ketika dewasa. Daun berbentuk berseberangan, elips, lonjong, tumpul atau lancip dengan bentuk gerigi. Bunga Tulsi berukuran kecil dengan warna ungu hingga kemerahan. Buahnya kecil dan bijinya berwarna kuning kemerahan. Beberapa bagian tanaman ini digunakan dalam sistem pengobatan Ayurveda dan Siddha untuk pencegahan dan penyembuhan banyak penyakit seperti batuk, influenza, flu biasa, sakit kepala, demam, sakit perut, bronkitis, asma, penyakit hati, kelelahan, penyakit kulit, radang sendi, gangguan pencernaan. Ekstrak daun segar Ocimum Sanctum Linn menghasilkan beberapa senyawa fenolik (antioksidan) seperti cirsilineol, circimaritin, isothymusin, apigenin, asam rosameric, dan eugenol dalam jumlah yang cukup besar sekitar 71% eugenol dan 20% metil eugenol. Tanaman lampes juga mempunyai efek antilipidemik. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada kelinci, diet yang dilengkapi dengan 1-2% daun segar Tulsi selama 28 hari menurunkan total lipid (Verma, 2016). Beberapa investigasi telah dilakukan untuk mempelajari efek farmakologis eugenol yang diekstrak dari daun lampes dan berhasil membuktikan manfaat pada sistem imun, sistem saraf pusat, system pencernaan, sistem reproduksi, biokimia darah dalam percobaan hewan. Eugenol terbukti mengurangi peningkatan gula darah, trigliserida, dan kadar kolesterol di serum darah. Eugenol juga terbukti memiliki efek vasodilator otot pembuluh darah, dan mempunyai efek antiinflamasi (Prakash & Gupta, 2005).

Pemberdayaan tanaman herbal juga menjadi kewajiban bagi umat manusia sesuai dengan penjelasan dalam al qur'an dan hadist.

Rasulullah SAW bersabda dari riwayat Imam Muslim dari Jabir bin Abdillah:

Artinya: "Setiap penyakit pasti ada obatnya. Bila sebuah obat cocok dengan penyakitnya, maka dia akan sembuh dengan seizin Allah 'Azza wa Jalla." (HR. Muslim).

Hadits tersebut menjelaskan bahwa Allah SWT menciptakan segala penyakit pasti ada obat yang diciptakan Allah SWT juga untuk melawannya. Dalam Al-qur'an Allah SWT berfirman dalam surat Ali Imron ayat 191:

رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَٰذَا بُطلًا

Artinya: Ya Tuhan kami(Allah), tiadalah yang Engkau ciptakan sia-sia (Q.S. Ali Imron:191).

Walaupun daun lampes sudah terbukti mempunyai efek hipolipidemik, namun belum ada penelitian yang secara langsung membuktikan efek dari daun lampes dalam mencegah pembentukan sel busa. Penelitian ini bertujuan sebagai penelitian pendahuluan menggunakan uji *in silico* untuk memprediksi potensi eugenol sebagai senyawa aktif lampes dalam menghambat pembentukan sel busa.

Secara garis besar uji *in silico* merupakan sebuah istilah dalam melakukan percobaan dengan menggunakan simulasi komputer. Uji *in silico* ini sebagai metode pertama dalam melakukan percobaan temuan senyawa obat baru yang dipergunakan dalam menaikkan efektivitas dalam optimasi cara kerja senyawa induk (Istyastoro, 2007). Penelitian pada energi interaksi molekul diantara reseptor dengan ligan dapat dilihat dari nilai *Rerank Score*. Uji *in silico* ini dilaksanakan dengan melalui *docking* molekul kandidat senyawa obat dengan reseptor yang telah terpilih. *Docking* yaitu sebuah upaya guna menyesuaikan antara ligan yang termasuk molekul kecil menuju dalam suatu reseptor yang termasuk molekul protein yang besar, sifat kedua itu harus diperhatikan dengan teliti. (Hardjono, 2013).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana potensi senyawa aktif daun lampes eugenol terhadap inhibisi aterosklerosis secara *in silico*?

1.2.1 Sub rumusan masalah

Bagaimana kekuatan afinitas ikatan eugenol dengan SR-A dan CD-36 secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan potensi senyawa aktif daun lampes eugenol dengan inhibisi aterosklerosis secara *in silico*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui kekuatan afinitas ikatan eugenol terhadap SR-A, dan CD-36 secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

- 1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi terkait daun lampes sebagai inhibitor agen penyebab aterosklerosis.
- 2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber rujukan tambahan dalam penelitian lanjutan.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat dan dapat diaplikasikan pada kehidupan sehari-hari sebagai terapi mandiri dirumah guna mencegah atau mengurangi komplikasi aterosklerosis menggunakan ekstrak daun lampes.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

2.1.1 Pengertian

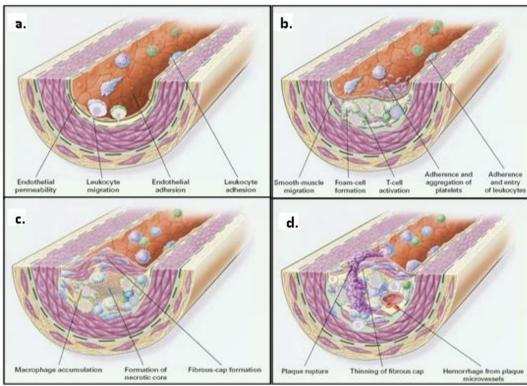
Aterosklerosis adalah penebalan dinding pembuluh darah arteri yang ditandai oleh deposit lipid disebabkan karena adanya proses inflamasi aktif. Proses ini dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah sehingga pasokan nutrisi ke jaringan berkurang dan dengan komplikasi terjadi iskemia jaringan(Tong *et al.*, 2020).

Aterosklerosis adalah penyebab utama penyakit sindrom koroner akut (SKA) dan stroke iskemik yang merupakan penyakit dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia dengan prevalensi masing-masing sebesar 12.8% dan 10.8%. Di Amerika Serikat, Rata-rata, sekitar 735.000 orang Amerika mengalami serangan jantung setiap tahun. Penyakit jantung koroner adalah penyebab utama kematian di Amerika yang menewaskan lebih dari 370.000 orang setiap tahun. Stroke menjadi penyebab kematian kedua di seluruh dunia dan di terutama di wilayah Eropa. Dari 56 juta kematian secara umum yang terjadi setiap tahun di seluruh dunia, 10,8% disebabkan oleh stroke (Wittenauer & Smith, 2012). Di Indonesia berdasarkan gejala dan diagnosis dokter, pada tahun 2013 di Indonesia prevalensi penyakit jantung koroner paling tinggi dibandingkan dengan penyakit kardiovaskular yang lain yaitu kisaran 2.650.340 jiwa dengan jumlah yang mengalami penyakit itu paling banyak berada di Provinsi Jawa Timur dengan jumlah 375.127 jiwa, sebaliknya paling sedikit berada di Provinsi Papua Barat, yakni dengan jumlah 6.690 jiwa. Berdasarkan kelompok usia, penderita jantung koroner paling banyak terjadi di usia 65-74 tahun (Kemenkes RI, 2014).

2.1.2 Tipe-tipe Aterosklerosis

Aterosklerosis terdiri dari dua tipe lesi, yaitu lesi tahap awal dan lesi tahap lanjut. Lesi tahap awal terdapat tiga tipe antara lain tipe I (sel busa) mengandung sel busa dan makrofag terisolasi, tipe II (*fatty streak*) dibagi menjadi 2 subtipe yaitu IIA dan IIB dengan gambaran utama akumulasi lipid intraseluler, dan tipe III atau disebut lesi preateroma dengan lesi intraseluler dan ekstraseluler.

Selanjutnya adalah lesi tahap lanjut yang dibagi menjadi 3 tipe antara lain tipe IV atau plak atheroma yang ditandai perubahan lesi tipe II dan terbentuknya inti lipid di tengah, tipe V dibagi menjadi tiga subtipe yaitu tipe Va (fibroateroma) dengan adanya pembentukan jaringan ikat fibrosa yang baru, Vb yang ditandai dengan adanya kalsifikasi, dan Vc yang ditandai dengan adanya pergantian struktur tunika intima normal digantikan dengan jaringan fibrosa yang minim lipid. Tipe terakhir adalah tipe VI yang ditandai persamaan dengan tipe IV dan terdapat beberapa perubahan yaitu, rusaknya struktur tunika intima, hematom, dan terjadi trombosis (Jinnouchi *et al.*, 2020).



Gambar 1. Tipe-tipe aterosklerosis; **a.** Disfungsi endotel; adhesi dan migrasi lekosit ke dalam dinding arteri; **b.** Tahap *Fatty streak.*; diawali adanya monosit yang berisi penuh lipid dan makrofag (*foam cells*) bersama dengan sel limposit T, selanjutnya mereka bergabung dengan sejumlah sel otot polos; **c.**Pembentukan aterosklerosis lanjut; **d.** *Fibrous Plaques* yang tidak stabil (Jinnouchi *et al.*, 2020).

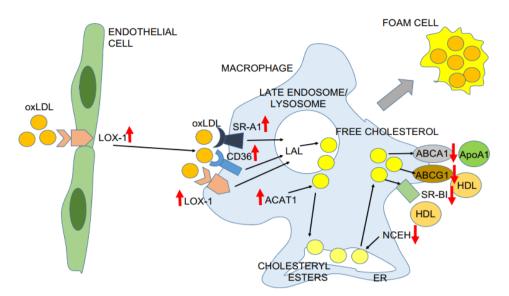
2.1.3 Sel Busa sebagai Marker Awal Penanda Aterosklerosis

Aterosklerosis terjadi karena peningkatan kadar LDL di dalam darah. Hiperlipidemia dapat memicu stress oksidatif yang ditandai salah satunya dengan terbentuknya oxLDL atau LDL teroksidasi. LDL teroksidasi serta gugus hidroksil terhadap sel endotel pembuluh darah ini akan muncul reaksi bersama dengan

asam lemak tak jenuh (polyunsaturated fatty acid) yang termasuk salah satu elemen dari membran sel endothelium maka bisa mengakibatkan reaksi peroksidasi lipid. Terbentuknya pada LDL teroksidasi serta lipid peroksid akan menghancurkan sel endotelium pembuluh darah (disfungsi sel endothelia), maka memicu peningkatan permeabilitas taut sel. Disisi lain terjadi peningkatan ekspresi molekul adhesi leukosit misal *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1) terhadap permukaan pembuluh darah yang akan muncul reaksi bersama dengan limfosit serta monosit. Sehingga, sel monosit akan menginfiltrasi ruang sub-endotel. Di dalam tunika intima arteri, monosit menjadi makrofag melalui *Macrophage Colony-Stimulating Factor* (M-CSF) (Zmys, 2017).

Penumpukan LDL di sel endotel selanjutnya teroksidasi sehingga menyebabkan terbentuknya LDL teroksidasi (oxLDL). Menurut Abdussalam et al., 2020 bahwa Reactive Oxygen Species (ROS), Nicotinamide Adenine Dinucleotide **Phosphate** (NADPH), myeloperoksidase, lipoperoksidase merupakan beberapa senyawa yang berperan untuk mengoksidasi LDL. Setelah itu, ox-LDL menstimulasi sel-sel endotel dan otot polos pembuluh darah untuk mengeluarkan sitokin pro inflamasi seperti molekul adhesi VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule- 1), ICAM-1 (Intercelluler Cell Adhesion Molecule-1), MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), dan kemokin seperti IL-8 (Interleukin-8). Monosit yang bersirkulasi di aliran darah menjadi melekat pada sel endotel yang teraktivasi dan masuk ke dalam ruang subendotel. Setelah masuk, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag melalui interaksi dengan growth factor M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) yang distimulasi oleh ox-LDL. Makrofag yang sudah berdiferensiasi kemudian memfagosit ox-LDL berikatan dengan reseptor scavenger CD-36, CD-68, dan lektin (LOX-1) (Abdulsalam et al., 2020).

Sel busa atau *foam cell* merupakan makrofag yang sarat akan lipid, khususnya adalah LDL. Makrofag mengikat oxLDL dengan beberapa reseptor scavenger (SR) seperti SR-A1, CD-36, dan LOX-1. *Lysosomal acid lipase* (LAL) mendegradasi ester kolesteril yang sangat banyak terdapat dalam Retikulum Endoplasma (RE) untuk membebaskan kolesterol dan asam lemak bebas (Chistiakov *et al.*, 2017).



Gambar 2. **Proses terjadinya sel busa**; sel busa adalah sel makrofag yang mempunyai akumulasi droplet lipid yang disebabkan oleh peningkatan internalisasi ox-LDL melalui SR-A dan CD-36 dibantu dengan LOX-1. Setelah masuk makrofag ox-LDL dihidrolisis oleh LAL menjadi kolesterol bebas (*free cholesterol*) dan diesterifikasi oleh ACAT-1 untuk membentuk droplet lipid (Chistiakov *et al.*, 2017).

Asetil-KoA asiltransferase-1 (ACAT1) berkontribusi pada pembentukan ester kolesteril dari kolesterol bebas. Ester kolesteril terakumulasi di retikulum endoplasma. Apolipoprotein A-1 (ApoA-1) berfungsi sebagai akseptor kolesterol yang dibawa oleh ABCA1 dan ABCG1, serta SR-BI. *High-density lipoprotein* (HDL) menerima kolesterol yang ditransfer oleh ABCG1 dan SR-BI. Dalam kondisi normal, mekanisme ini diatur sebagai homeostasis kolesterol. Pada kondisi aterosklerosis, kontrol didisregulasi. Ekspresi reseptor scavenger meningkat, yang menyebabkan peningkatan serapan oxLDL. Sebaliknya, ekspresi pengangkut kolesterol ABCA1 dan ABCG1 ditekan, yang mengurangi pengeluaran kolesterol dan meningkatkan pengendapan kolesterol di makrofag. ACAT1 di-upregulasi, sementara NCEH (*neutral cholesterol ester hydrolase*) didownregulasi. Hal ini menyebabkan akumulasi ester kolesteril di dalam sel (Chistiakov *et al.*, 2017).

Pembentukan kolesteril ester sangat penting dalam transformasi makrofag menjadi sel busa. Kolesterol bebas adalah substrat untuk asetil-KoA asetiltransferase (ACAT1), enzim yang mengubah kolesterol menjadi kolesteril ester. Kolesteril ester yang baru terbentuk berada di retikulum endoplasma, dan akumulasi intraselulernya yang berlebihan mendorong pembentukan sel busa.

Enzim lainnya, netral kolesterol ester hidrolase (NCEH) menghidrolisis kolesteril ester dan membebaskan kolesterol serta diangkut keluar melalui sistem membran pengangkut kolesterol. Supresi NCEH menyebabkan aterosklerosis berlanjut. Upregulasi NCEH meningkatkan degradasi ester kolesterol di makrofag yang kelebihan lipid. Namun, upregulasi NCEH saja tanpa dibarengi downregulasi ACAT-1 dan aktivasi kolesterol balik tidak akan dapat menghambat transformasi makrofag menjadi sel busa (Chistiakov *et al.*, 2017).

Pada dasarnya, pada kondisi aterosklerosis serapan kolesterol seluler meningkat sementara pengeluaran kolesterol diturunkan. Peningkatan serapan kolesterol dapat dijelaskan dengan peningkatan regulasi ekspresi Reseptor Scavenger (SR) yang mengandung ox-LDL, terutama LOX-1. Selain itu, ekspresi pompa kolesterol yang terlibat dalam pengeluaran kolesterol dari sel terhambat. Hal ini dapat menyebabkan pengendapan kolesterol di makrofag dan pembentukan sel busa. Ketidakseimbangan utama lainnya yang diamati pada aterosklerosis adalah peningkatan regulasi ACAT-1 (pembentukan esterifikasi kolesterol) dan penurunan regulasi NCEH (pembentukan kolesterol bebas) yang menghasilkan akumulasi ester kolesterol di dalam RE dan transformasi makrofag lebih lanjut menjadi sel busa (Chistiakov *et al.*, 2017).

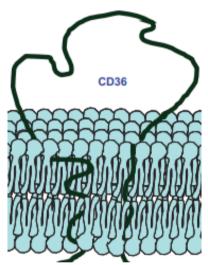
2.2 Peran CD-36 dan SR-A pada sel busa aterosklerosis

2.5.1 CD-36

CD-36 merupakan membran glikoprotein yang terdapat pada berbagai jenis sel, antara lain monosit, makrofag, sel endotel mikrovaskuler, adiposit dan trombosit. CD-36 termasuk Reseptor Scavenger tipe B. mengandung domain ekstraseluler yang diapit oleh dua domain transmembran CD-36 memiliki afinitas tinggi terhadap ox-LDL yang memediasi peran aterogeniknya dengan oxLDL (Chistiakov *et al.*, 2017).

CD-36 pada makrofag berpartisipasi dalam pembentukan lesi arteri aterosklerotik melalui interaksinya dengan ox-LDL. CD-36 berfungsi dalam penyerapan ox-LDL dan pembentukan sel busa, yang merupakan tahap krusial awal dari aterosklerosis. Internalisasi ox-LDL menyediakan lipid teroksidasi spesifiknya sebagai ligan untuk "nuclear hormone receptor" PPAR-γ dan meningkatkan ekspresi dari CD-36 yang dapat menghasilkan "eat me signal".

Hal ini memfasilitasi penyerapan lebih banyak ox-LDL. Selain itu, Makrofag aktif mengeluarkan oksidan termasuk myeloperoksidase, yang dapat juga mengoksidasi LDL, dan dengan demikian memperbesar lagi kumpulan ox-LDL. Interaksi antara CD-36 dan ox-LDL juga menginduksi sekresi sitokin yang dapat menambah lagi isi dari intima arteri. Ditambah lagi, ox-LDL yang berinteraksi dengan CD-36 dapat menghambat migrasi makrofag, yang pada akhirnya penumpukan makrofag dengan jumlah yang banyak di satu ruang tanpa adanya perpindahan makrofag. Selanjutnya akan terjadi fase yang berulang sehingga terjadi penumpukan makrofag setelah memakan ox-LDL, dan fase berikutnya akan menyebabkan terjadinya *foam cell* atau sel busa (Park, 2014).

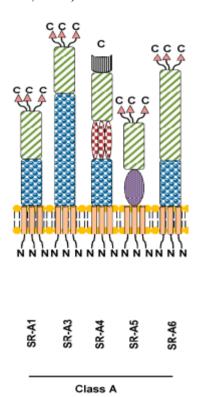


Gambar 3. Gambar CD-36; Pengikatan CD-36 dalam berbagai ligan akan berfungsi banyak dalam hal proses biologis. CD-36 yaitu reseptor transmembran yang tersusun atas 2 domain transmembran, dengan 2 sitoplasma yang paling penden domain serta domain ekstraseluler terglikosilasi besar. CD-36 ditunjukkan dalam beberapa jenis sel, misal trombosit, mikroglia, adiposit, sel endotel mikrovaskuler, monosit serta yaang mengikat ligan-ligan (Park, 2014)

2.5.1 SR-A

Ini adalah protein membran Tipe II dengan N-terminus yang terdiri dari domain sitoplasma pendek diikuti oleh daerah transmembran tunggal dan domain ekstraseluler besar yang memediasi pengenalan ligan. Fitur unik dari protein Kelas A adalah domain mirip kolagen dengan aktivitas pengikatan kolagen dengan homotrimer SR-A di permukaan sel. Anggota termasuk SR-A1, SR-A3, SR-A4, SR-A5 dan SR-A6. SR-A1 relatif melimpah pada makrofag tetapi juga terdapat pada otot polos pembuluh darah dan jaringan endotel, terutama ketika sel

endotel mengalami stres oksidatif. Salah satu fitur umum yang dicontohkan oleh SR-A1 seperti kemampuan untuk mengikat partikel LDL yang dimodifikasi atau teroksidasi. SR-A1 selain terdapat di makrofag, mereka dapat ditemukan pada sel otot vaskular dan jaringan endotel. SR-A3 memainkan peran penting dalam perlindungan terhadap agen radikal bebas (ROS). SR-A4 bertindak sebagai reseptor untuk memeriksa, dan menghancurkan LDL yang beraktivitas untuk sel endotel vaskular. SR-A5 terletak di beragam jaringan seperti, plasenta, paru-paru, usus, jantung, dan sel epitel, ia memiliki afinitas tinggi untuk bakteri tetapi tidak untuk LDL. SR-A6 hanya ditemukan pada makrofag di peritoneum, keberadaan getah bening, hati dan zona spesifik limpa. Bakteri dan lipopolisakarida yang dihasilkan oleh bakteri merangsang ekspresinya. SR-A6 tidak dapat terhubung dengan ox-LDL (Zani et al., 2015).



Gambar 4. Scavenger Receptor tipe A; Fitur unik dari protein Kelas A adalah domain mirip kolagen dengan aktivitas pengikatan kolagen dengan homotrimer SR-A di permukaan sel [3]. Anggota termasuk SR-A1, SR-A3, SR-A4, SR-A5 dan SR-A6 (Zani *et al.*, 2015)

2.3 Farmakoterapi aterosklerosis

Upaya untuk mencegah terbentuknya plak aterosklerosis merupakan salah satu prioritas program kesehatan di seluruh dunia termasuk Indonesia. Pendekatan baik farmakologis maupun nonfarmakologis yang saat ini dilakukan belum dirasa cukup efektif dalam menekan kejadian penyakit SKA dan stroke ini. Terdapat beberapa macam obat yang dapat diberikan pada individu dengan faktor risiko aterosklerosis. Statin adalah obat lini pertama yang diberikan. Karena statin adalah obat penurun lipid paling efektif untuk menurunkan kolesterol LDL dan tidak disertai efek samping yang berarti. Beberapa contoh obat golongan statin yaitu simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, dan lovastatin. Beberapa obat tersebut diberikan pada pasien risiko PJK dengan dosis 80 mg/hari. Tetapi, menurut FDA Amerika Serikat bahwa simvastatin tidak direkomendasikan pada pasien baru, karena dapat menyebabkan miopati. Cara kerja statin adalah dengan meningkatkan regulasi reseptor LDL di jaringan agar dibawa kembali ke dalam hepar, sehingga akan terjadi pembersihan LDL secara besar-besaran (PERKI, 2013)

2.4 Lampes (Ocimum sanctum L.)

2.4.1 Gambaran Umum

Alam telah memberi kita keberagaman botani dan tumbuh di berbagai bagian negara (Bhateja, 2014). Indonesia sendiri menempati posisi ketiga tertinggi di dunia dalam keberagaman hayati. Karena letak geografis negara Indonesia yang dilewati oleh garis khatulistiwa, sehingga menimbulkan curah hujan tinggi. Curah hujan yang tinggi ini dapat menyebabkan munculnya beranekaragam tumbuhan di Indonesia (Sharon, 2018). Tumbuhan adalah sumber terkaya obat dalam sistem pengobatan tradisional, pengobatan modern, nutraceuticals, suplemen makanan, obat tradisional, zat antara farmasi dan bahan kimia untuk obat sintetik. Obat tradisional merupakan sumber nilai ekonomi yang besar di seluruh dunia (Bhateja, 2014).

Ocimum sanctum L. (juga dikenal sebagai Ocimum tenui florum, Tulsi) telah digunakan selama ribuan tahun karena beragam khasiat penyembuhannya (Pattanayak *et al.*, 2010). Tulsi juga dikenal sebagai "ramuan kehidupan" karena dipercaya dapat memperpanjag umur. Bagian tanaman yang berbeda digunakan

dalam sistem pengobatan Ayurveda dan Siddha untuk pencegahan dan penyembuhan banyak penyakit dan penyakit sehari-hari seperti flu biasa, sakit kepala, dan batuk (Siva et al., 2016). Dikenal sebagai "Tulsi" dalam bahasa Hindi dan "Holy Basil" dalam bahasa Inggris, merupakan obat legendaris dari India dan dianggap sebagai tanaman yang paling suci dan paling dihargai dari sekian banyak tanaman herbal yang menyembuhkan dan menyehatkan. Ekstrak tulsi biasa digunakan dalam pengobatan Ayurveda untuk flu, sakit kepala, gangguan perut, radang, penyakit jantung, berbagai bentuk keracunan dan malaria. Secara tradisional, O. sanctum L. diambil dalam berbagai bentuk, sebagai teh herbal, atau daun segar (Pattanayak et al., 2010).

Menurut Krishna *et al.* (2016), klasifikasi lampes lebih lanjut seperti berikut:

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Lamiales

Famili : Lamiaceae

Genus : Ocimum

Spesies : Ocimum sanctum L

Selain *Ocimum sanctum L.* (lampes), terdapat beberapa spesies beda dengan genus sama yang juga sering dipakai sebagai obat herbal adalah *Ocimum micranthum*, *Ocimum camphora*, *Ocimum ammericanum*, *Ocimum kilimandscharicum*, Ban Tulsi (*Ocimum basilicum*), Dulal Tulsi (*Ocimum canum*), Ram Tulsi (*Ocimum gratissium*) (Bhateja, 2014). Lampes secara alami ditemukan liar di negaranegara beriklim tropis dan tumbuh subur di tempat yang lembab dan hangat seperti di Indonesia (Krishna *et al.*, 2014). Di Indonesia lampes mempunyai sebutan berbeda di masing-masing daerah. Surawung (Jawa Barat), kemangen (Jawa Timur), kemanghi (Madura), lufe-lufe (Ternate), dan lampes sendiri adalah sebutan dari Jawa Tengah. Lampes banyak ditemui tumbuh liar di berbagai daerah, baik tegalan, perkuburan, maupun dilahan-lahan pekarangan (Sharon, 2018).

Lampes mempunyai batang berkayu, dengan bentuk seperti segiempat, berwarna hijau keunguan atau hijau tua, berbulu, bercabang banyak dibagian atas, beralur serta berbuku-buku. Batang muda dengan warna ungu tua, ungu muda, hijau tua, tetapi sesudah batang itu tua akan mengalami perubahan jadi kecoklat-coklatan. Dengan ketinggian batang kisaran 30-150 cm serta setiap buku batang serta cabang menempel pada daun secara berhadapan. Daun bentuknya bervariasi, jorong, memanjang, bulat telur, dan keriting. Permukaan daun datar dan warnanya bervariasi, hijau atau hijau keputihputihan, merah keungu-unguan sampai hijau gelap. Tepi daun sedikit berigi dan daun lancip, serta terdapat bintik-bintik atau kelenjar. Tangkai daun berwarna hijau atau keungun-unguan, panjang tangkai antara 0,5 –2 cm, dan mempunyai ibu tulang daun serta 3-6 tulang cabang (Sharon, 2018). Daunnya berseberangan, panjangnya sekitar 2-4 cm, pinggirannya utuh atau bergigi, berbulu di kedua permukaan dengan kelenjar kecil di permukaan daun dan beraroma khas. Bunganya mungil, berwarna ungu dan perbungaannya lonjong atau panjangnya 12-14 cm. Buahnya kecil, bulirnya halus, warnanya abu-abu kemerahan (Krishna et al., 2014). Lampes beraroma harum dan permukaan daun ditutupi dengan rambut halus kecil. Panjang daun 5 cm dan tepi yang bergigi. Daunnya berbentuk sederhana, elips, lonjong, dan tumpul dengan pinggiran bergerigi atau bergerigi (Bano et al., 2017).



Gambar 5. Tumbuhan lampes (Bano et al., 2017).

2.4.2. Kandungan Kimia

Bagian yang berbeda dari Ocimum sanctum mengandung berbagai jenis konstituen dalam jumlah yang bervariasi. Daunnya mengandung minyak atsiri yang tinggi yang meliputi Eugenol, Toluene, Camphene, Octane, Benzene, Limocene. Ledol. Citronellel. Sabinene. Dimethylbenzene, Ethyl-2methylbutyrate, Terpiniolene, β-elemene, Isocaryophyllene, Iso-eugenol, αamorphene, α -guaiene, α -humulene, α -terpeneol, Borneol, Calamine, Nerolidol, Carvacrol, Geraneol, Humulene oxide, Elemol, Tetradecanal, (EZ) -famesol, Cissesquisainenehydrate, α-bisbolol, Selin-11-en- $4-\alpha$ -ol, α-murolene, 14-hidroksi-α-humulene. Untuk memisahkan, ekstraksi konstituen dilakukan dengan berbagai cara. Ketika ekstraksi alkohol dari daun dan bagian tanaman dilakukan, ditemukan mengandung Luteolin, Orientin, asam Urosolic, Apigenin-7-Oglucuronide, Luteolin-7-O-glukuronida, Isorientin, Aesculin, Circineol, Aesculetin, Triacontanolferulate, Asam vallinin, asam galat, Triacontanolferulate, Asam Klogenik, Stigmasterol, Asam Caffiec, Asam Urosolat, Asam 4-hidroksibenzoat, Vicenin-2, Asam Klorogenik, Asam Procatechuic, Fenilpropaneglukosida, β-Stigmasterol. Biji tanaman ini merupakan sumber utama minyak tetap seperti asam oleat, asam stearat, asam heksourenat, asam palmitat, linodilinolin dan asamlinolenat. Ekstraksi daun dan batang segar menghasilkan senyawa fenolik seperti Apigenin, Circimaritin, Isothymusin, Eugenol dan asam Rosameric. Asam heksourenat, asam palmitat, asam linodilinolin dan linolenat. Ocimum sanctum juga merupakan sumber vitamin A dan vitamin C yang merangsang produksi antibodi hingga 20% untuk memberikan perlindungan terhadap penyakit (Bano et al., 2017).

Ekstrak daun dan batang segar lampes menghasilkan beberapa senyawa fenolik (antioksidan) seperti cirsilineol, circimaritin, isothymusin, apigenin dan asam rosameric, dan eugenol dalam jumlah yang cukup besar. Daun Ocimum sanctum mengandung sekitar 71% eugenol dan 20% metil eugenol (Verma, 2016). Selain itu, daun lampes mengandung asam ursolat, n-triakontanol, metil eter, nerol, caryophyl lene, terpinen 4-decylaldehyde, selinene, pinenes, camphene dan a-pinene, carvacrol, methylchavicol, limatrol dan caryophylline. Bijinya mengandung minyak yang terdiri dari asam lemak dan sitosterol. Akar

mengandung sitosterol dan tiga triterpen A, B, dan C. (Singh, 2010). Dari sekian banyak kandungan yang dimiliki lampes, eugenol (1-hydroxy-2-methoxy-4-allylbenzene) adalah senyawa yang paling sering digunakan untuk mediasi terapeutik (Bano *et al.*, 2017). Lebih lanjut lagi kandungan kimia tiap bagian lampes tercantum pada tabel berikut

Tabel 2.1 kandungan kimia lampes

Bagian tanaman	Ekstrak	Kandungan kimia
Daun/bagian aerial	Ekstrak alkohol	Aesculectin, Aesculin, Apgenin, Caffiec acid, Chlorgenic acid, Apigenin, Apigenin-o-glucuronide, Triacontanol ferulate, Vicenin-2, Circineol, Gallic acid, Galuteolin, Isorientin, Isovitexin, Isovitexin, Circineol, Luteolin, Molludistin, Orientin, Procatechuic acid, Stigmasterol, Urosolic acid, Vallinin, Viceni, Vitexin, Vllinin acid
Semua bagian	Kandungan vitamin dan mineral	Vitamin C, Vitamin A, Vitamin E, Calcium, Phosphours, Chromium, Copper, Carotene, Zink, Iron, Nickel
Daun	Minyak atsiri	Aromadendrene oxide, Benzaldehyde, Borneol, Bornyl acetate, Camphor, Caryophyllene oxide, cis-α-Terpineol, Veridifloro, Cubenol, Cardinene, D- Limonene, Eicosane, Eucalyptol, Eugenol, Methyl Eugenol, Farnesene, Farnesol, Furaldehyde, Germacrene, Heptanol, Humulene, Limonene, n- butylbenzoate, Ocimene, Oleic acid, Sabinene, Selinene, α-Camphene, α-Myrcene, α-Pinene, β- Pinene, α- Thujene, β-Guaiene, β- Gurjunene, Methyl Chavicol, Linalool, Cirsilineol, Circimaritin phytol, Isothymusin, Apigenin, Rosameric acid, Octane, Nonane, Benzene, Iedol, Cadinene, Borneol
Biji	Minyak lemak	Linoleic acid, Linolenic acid, Oleic acid, Palmitric acid, Stearic acid, Sitosterol, Dilinoleno-linolins, Linodilinolin, Hexoureic acid
Semua bagian	Metabolit sekunder	Alkanoids, Steroids, Tannins, Phenol compounds, Flavonoids, Resins, Fatty acids, Gums

(Sumber: Mamun-Or-Rashid et al., 2013)

2.4.3. Efek terapeutik

Bagian lampes masing-masing digunakan dalam sistem pengobatan untuk pencegahan dan penyembuhan banyak penyakit dan penyakit sehari-hari seperti flu biasa, sakit kepala, batuk, influenza, sakit telinga, demam, sakit perut, sakit tenggorokan, bronkitis, asma, penyakit hati. demam malaria, sebagai penangkal gigitan ular dan sengatan kalajengking, perut kembung, sakit kepala migrain, kelelahan, penyakit kulit, luka, susah tidur, rematik, gangguan pencernaan, rabun senja dan diare. Daunnya bagus untuk saraf dan mengasah daya ingat. Mengunyah daun tulsi juga menyembuhkan bisul dan infeksi mulut. Sedikit daun yang diteteskan ke air minum atau bahan makanan bisa menjernihkannya dan bisa membunuh kuman di dalamnya. Lampes sangat baik untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Ini melindungi dari hampir semua jenis infeksi dari virus, bakteri, jamur dan protozoa. Lampes juga membantu dalam menghambat pertumbuhan HIV dan sel karsinogenik (Siva et al., 2016).

Selain itu lampes juga digunakan sebagai obat untuk rabun senja dan konjungtivitis. Ini adalah sumber antioksidan yang baik dan memberikan perlindungan substansial terhadap kerusakan akibat radikal bebas ROS.Adanya eugenol dengan sifat anti-oksidatifnya dianggap berdampak pada penghambatan peroksidasi lipid (Ox-LDL). Eugenol membantu dalam menjaga kesehatan dan mencegah kemungkinan terjadinya penyakit jantung serta karena stres oksidatif adalah salah satu penyebab utama dan menjadi ciri khas penyakit jantung (Singh, 2010).

Tabel 2.2 Efek terapeutik lampes

Bagian lampes	Aktivitas	
Daun	Antistress, hipolipidemik, antioksidan,	
	antihelmintik, antimalarial (Plasmodium	
	vivax), antifungal (ringworm dan penyakit	
	kulit), antifertilitas, antikanker, antiviral.	
Akar	Diaforetik pada demam malaria,	
	larvasida, antifungal (Aspergillus niger)	
Bunga	Agen antispasmodic (relaksan otot polos)	
Batang	Kelainan sistem genitourinaria	
Biji	Menurunkan level asam pada darah dan	
	asam urin pada kelinci albino	
Seluruh bagian	Mengontrol diabetes mellitus,	
	antidot untuk gigitan anjing, kalajengking,	
	dan serangga.	

(Sumber: Siva et al, 2016)

2.5 Tinjauan senyawa aktif daun lampes

2.5.1. Eugenol

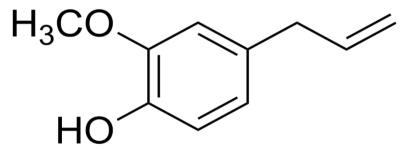
Eugenol merupakan turunan guaiakol yang mendapat tambahan rantai alil, dikenal dengan nama IUPAC (1-hidroksi-2-metoksi-4-alilbenzen). Ia dapat dikelompokkan dalam keluarga alilbenzena dari senyawa-senyawa fenol. Eugenol adalah senyawa yang dapat diambil dari tanaman herbal. Diantara sumber utamanya adalah cengkeh, kayu manis dan lampes (*Ocimum sanctum Linn*). Berbagai cara ekstraksi telah dipraktekkan secara luas oleh peneliti untuk eugenol dan senyawa makro nutrient lainnya dari tumbuhan. Termasuk diantaranya adalah ekstraksi pelarut, distilasi hidro, ekstraksi berbasis ultrasound, ekstraksi dengan bantuan gelombang mikro. Eugenol mempunyai beberapa khasiat yang dipercaya mempunyai manfaat untuk menangkal penyakit yaitu stress oksidatif,

hiperglikemia, hiperkolesterolemia, gangguan saraf dan kanker (Khalil *et al.*, 2017).

Eugenol biasanya diekstraksi dari bunga cengkeh, *Eugenia caryophyllata* dari famili Myrtaceace yaitu sebanyak 70-85% dan dari daun dan kulit pohon *Cinnamomum zeylanicum Breyn* dari famili Lauraceae yaitu sebanyak 20-50%. Meski persentase kandungan eugenol pada sumber tersebut besar, tetapi harganya mahal secara komersil. *Ocimum sanctum* L. dan *Ocimum basilicum* merupakan sumber eugenol yang lebih ekonomis secara komersil. Pada *Ocimum sanctum* L. kandungan minyak atsiri terbanyak terdapat pada daun diikuti bunga dan batang. Kandungan eugenol tertinggi pada *Ocimum sanctum* L. diperoleh dengan destilasi uap (Franky Reintje, 2019).

Pada lampes, eugenol merupakan senyawa yang paling berpotensi mempunyai efek terapeutik. Eugenol berperan pada sistem imun, pencernaan, sistem kemih, saraf pusat, kardiovaskular, dan biokimia darah. Eugenol dapat menurunkan peningkatan gula darah, kadar trigliserida & kolesterol, aktivitas LDH, GPT, GOT dan alkalin fosfatase pada serum darah, dimana hal ini menjelaskan potensi terapi dari Ocimum sanctum L. sebagai agen antidiabetik, kardioprotektif, hipolipidemik, dan hepatoprotektif. Eugenol juga memiliki efek vasodilator sebagai pengobatan anti hipertensi. Eugenol dan minyak atsiri juga telah diamati memiliki sifat sebagai penstabil membrane pada sinaptosom, eritrosit, dan sel mast, dimana hal ini menjelaskan potensi terapi dari Ocimum sanctum L. dalam manajemen gangguan neurologi, inflamasi, dan alergi. Penurunan kadar asam urat oleh eugenol dan minyak atsiri tulsi menyatakan potensi terapi dari Ocimum sanctum L. dalam treatment arthritis reumatoid. Eugenol dan minyak atsiri juga menunjukkan efek imunostimulan, dimana tulsi juga memiliki potensi terapi pada gangguan imun yang berhubungan dengan imunosupresan (Prakash & Gupta, 2005). Eugenol juga bersifat antibakteri dengan cara menghambat pertumbuhan bakteri sehingga menimbulkan aktivitas antibiofilm (Zahra & Iskandar, 2015).

Eugenol telah dilaporkan memiliki sifat antioksidan. Dalam upaya untuk meningkatkan aktivitas intrinsik dari senyawa alami ini, beberapa turunan dimungkinkan untuk disintesis. Eugenol diubah menjadi turunan sulfonatnya dalam rendemen moderat melalui perlakuan dengan asam klorosulfonat dan menjadi amina dengan mereduksi turunan nitronya. Gugus olefin dalam eugenol selain mengalami isomerisasi dapat juga mengalami oksidasi. Eugenol adalah senyawa yang bersifat antioksidan yang mempunyai molekul yang dapat memperlambat atau mencegah proses oksidasi molekul lain (Franky Reintje, 2019). Eugenol memberikan efek antiinflamasi, Selanjutnya, eugenol ini secara signifikan memodulasi ekspresi gen global dan mengubah tanda yang penting untuk peradangan, remodeling jaringan, dan proses pensinyalan kanker Efek antiinflamasi dan antifibrogenik terbukti dari reduksi kadar interleukin dan factor tumornekrosis. Penggunaan eugenol dapat mengurangi stres oksidatif mitokondria yang meningkat pada hepatitis. Efek hepatoprotektif eugenol telah dikonfirmasi oleh temuan histologis. Hasil temuan ini menunjukkan bahwa eugenol memberikan efek hepatoprotektif melalui modulasi jalur yang berbeda yang mencakup pemulihan stres oksidatif mitokondria. Eugenol bisa menjadi kandidat yang menjanjikan untuk manajemen hepatitis manusia (Franky Reintje, 2019).



Gambar 6. Senyawa eugenol

2.6 Metode In Silico

Studi *in silico* merupakan pendekatan suatu kondisi nyata ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan suatu media/aplikasi dalam membuat suatu desain obat. Metode *in silico* yaitu sebuah metode yang menjanjikan secara cepat terjamin melalui mengidentifikasi senyawa baru sebab mudah, cepat dan biaya yang lebih ekonomis. Keunggulan itu bisa dilakukan perkembangan lagi melalui bidang ilmu yang berhubungan dengan pemakaian senyawa kimia misal farmasi untuk melakukan percobaan dalam membuat temuan obat baru. Pemakiaan studi ini juga berperan dalam upaya meminimalisir jumlah hewan yang dilakukan uji coba dalam percobaan, memvisualisasikan mekanisme obat

pada sasarannya dan optimasi bentuk senyawa dari obat itu (Noori & Spanagel, 2013).

Tujuan utama dari pengembangan obat dengan bantuan komputer adalah untuk membawa bahan kimia terbaik dan efektif ke pengujian eksperimental dengan mengurangi biaya dan kesalahan pada tahap akhir. Tujuan umum *in silico* antara lain: Metode berbasis komputer untuk menemukan dan mengembangkan obat yang lebih efektif dan efisien, membangun database informasi kimia dan biologi tentang ligan dan target/protein untuk mengidentifikasi dan mengoptimalkan obat baru, dan menghitung kesamaan sifat farmakokinetik obat untuk senyawa kimia sebelum dilakukan skrining sehingga dapat memungkinkan deteksi dini senyawa yang mungkin kurang cocok dalam tahap uji klinis dan selanjutnya mampu mendeteksi senyawa yang menjanjikan (Noori & Spanagel, 2013).

Studi *in silico* dapat dibagi menjadi 2 bentukan secara umum bersumber pada pengenalan molekuler dan jenis algoritma yang digunakan, antara lain yaitu: *Structure Based Design*, model yang memiliki prinsip saling menyempurnakan diantara ligan serta target seperti kunci beserta gemboknya. Model ini berusaha memberi uraian kalkulasi energi afinitas diantara ligan dan protein sasaran yang sudah dilihat dari susanannya. Biasanya diaplikasikan terhadap protein sasaran dengan database yang cukup detail serta ketajaman gambar yang sangat jelas (Suharna, 2012). Bentukan kedua adalah *Ligand Based Design*, model dengan prinsip dugaan yaitu penambatan ligan mempunyai cara kerja yang hampir sama dengan senyawa yang sudah dilaksanakan percobaan melalui *in vivo* ataupun *in vitro*. Model ini dinamakan dengan istilah homologi struktur ligan atau *Quantitative Structure-Activity Relationship* (Sliwoski *et al.*, 2014).

Prinsip utama pendekatan metode *in silico* yaitu dengan melaksanakan tambatan ligan pada sasaran yang mencakup protein (makromolekul) agar memperoleh sifat kimia ataupun fisika diawali dari yang memuaskan (efisien) sampai kurang memuaskan (tidak efisien) (Wadood *et al.*, 2013). Keterangan itu berkaitan dengan penggunaan segala aplikasi yang bisa dipakai sekaligus guna meminimalisir hasil yang kurang memuaskan (Shityakov *et al.*, 2013). Antara

banyak usaha yang bisa dilaksanakan yaitu dengan korelasi antara salah satu struktur kimia bahan dengan *Lipinski's Rule of Five* (Ro5) mengenai sifat senyawa yang dianggap diperlukan perkembangan lagi sebab berpotensi sebagai bahan berkhasiat dalam medis (Muchtaridi *et al.*, 2018).

Metode *in silico* melalui bidang farmasi dalam uraian sebelumnya, hanya bisa meramal yang mungkin cara kerja apa yang akan muncul dari senyawa. Meskipun pendekatan ini mampu memberi deskrisi yang detail dari senyawa tampa melaksanakan uji *in vitro* serta *in vivo*, pendekatan secara *in silico* pula harus dikuatkan dengan menjalankan percobaan lainnya sebagai tambahan pembuktian dari cara kerja senyawa (Noori & Spanagel, 2013). Pemakaian studi *in silico* sekaligus dengan studi lainnya bisa lebih menguatkan hasil penelitian yang mana studi *in silico* tak dibutuhkan dalam tahap *in vitro* ataupun *in vivo*. Kondisi ini akan lebih meminimalisir timbulnya kesalahan diantara hasil *in silico* dengan cara lainnya yang bersifat masih perkiraan (Sliwoski *et al.*, 2014).

Molecular Docking adalah metode yang berperan guna melihat konformasi ligan terhadap binding site dengan molekuler secara tepat pada tingkatan akurasi yang tinggi. Molecular Docking ialah salah satu metode yang penting dalam temuan obat. Algoritma *molecular docking* berguna dalam memperkirakan energi pada sebuah ikatan berdasar kuantitatif serta melakukan penyajian data berdasar tingkatan afinitas ikatan antara ligan dan reseptor (Trott, 2009). Terdapat beberapa ikatan yang dihasilkan oleh sebab *molecular docking*, antara lain : (1) Ikatan kovalen, ikatan kovalen merupakan ikatan yang terbentuk jika terdapat dua atom yang saling memiliki sepasang electron secara bersamaan. Ikatan kovalen adalah ikatan kimia yang paling kuat. Karena ikatan yang kuat tersebut, pada suhu normal ikatan kovalen bersifat irreversible yang bisa dipecah oleh katalisator enzim tertentu. Interaksi obat dan reseptor dengan adanya ikatan kovalen yang kuat ini mampu menjadikan kompleks yang stabil sehingga dapat digunakan untuk tujuan pengobatan; (2) Ikatan ionik, ikatan ionik merupakan ikatan yang terbentuk karena adanya daya tarik menarik elektrostatik antara ion-ion yang memilki muatan berlawanan. Daya tarik menarik tersebut dapat berkurang apabila jarak antara ion berlawanan semakin jauh; (3) Ikatan hidrogen, ikatan hidrogen merupakan daya tarik menarik antar molekul yang terjadi antara atom hidrogen

yang berikatan dengan atom elektronegatif (F, O, dan N) dengan padangan elektron bebas dari atom elektronegatif lain; (4) Ikatan *Van der Waal's*, ikatan *Van der Waal's* adalah daya tarik menarik antar molekul atom yang tidak memilki muatan serta letak yang berdekatan. Ikatan *Van der Waal's* terbentuk karena sifat kepolaran molekul atom (Siswandono, 2016).

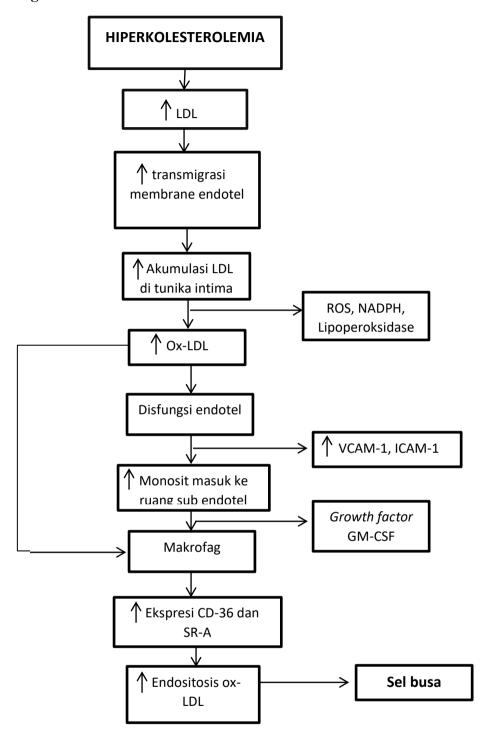
Autodock Vina ialah suatu aplikasi yang berperan dalam melaksanakan virtual screening serta molecular docking senyawa. Pemakaian Autodock Vina dipakai secara umum dalam segala kepentingan dengan tujuan utama memprediksi afinitas senyawa ligan dengan sasarannya melalui hal dalm reseptor maupun konformasi ikatan (Siswandono, 2016). Pemaparan sebelumnya bisa memberi keterangan yaitu Autodock Vina sangat berguna dalam bidang farmasi untuk melakukan percobaan dalam membuat temuan obat baru dengan visualisasi cara kerja senyawa yang diprediksi memiliki khasiat obat. Potensi yang dipunyai dari Autodock Vina ialah pengembangan dari Autodock maka dari segi tampilan ataupun visualisasi senyawa memiliki ada hal yang sama. Tetapi Autodock Vina sebagai aplikasi pengembangan mempunyai kelebihan masing-masing yang berada dalam hal pemetaan struktur mempergunakan Autogrid harus dengan tepat, cepat serta otomatis guna mengefisiensi waktu tambatan senyawa pada sasaran (Trott, 2009)

Autodock vina dipakai bersama dengan aplikasi penunjang lainnya, antara lain: (1) Pymol, pymol merupakan software yang digunakan untuk visualisasi senyawa kimia dalam bentuk 3D yang mempunyai tampilan berwarna dari suatu molekul dengan gambar yang bagus. Software ini mampu menggambarkan protein, asam nukleat, molekul kecil, dan kerapatan elektron secara detail. Visualisasi diperlukan untuk mengetahui struktur dari sebuah senyawa. Pymol juga dapat berfungsi untuk mengubah molekul (Yuan *et al.*, 2017); (2) Open Babel, Open Babel adalah *software* yang digunakan untuk mengubah beberapa format file kimia. Beberapa utilitas pada software yang dapat digunakan seperti pencarian konformer dan penggambaran 2D, konversi batch, dan pencarian substruktur dan kesamaan. Software ini dapat diunduh secara gratis dari http://openbabel.org (O'Boyle *et al.*, 2011).

SwissADME, PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), dan Pre ADMET merupakan aplikasi online lainnya yang dapat diakses secara gratis dan berfungsi sebagai ramalan aktivitas dari suatu senyawa berdasarkan strukturnya terlebih untuk aktivitas senyawa sintetis yang akan diuji untuk menjadi obat. Kelebihan ini digunakan oleh semua pihak terlebih dalam proses melakukan percobaan temuan obat baru dengan memperkirakan aktivitas senyawa tak hanya berdasar aspek fisikokimianya saja, bahkan mampu memperkirakan sifat dari senyawa itu yang dilihat dari aspek farmakokinetik atau farmakodinamiknya. Kelebihan lainnya yaitu metode penyajian hasil perkiraan dari beberapa senyawa lebih mudah maka akan berdampak pada tahap analisisnya (Daina *et al.*, 2017)

Pada penelitian ini *PASS prediction* digunakan untuk memprediksi kemungkinan aktivitas suatu senyawa dalam menghambat pembentukan sel busa. PASS akan mempresentasikan hasil yang menunjukkan aktivitas biologi pada suatu senyawa berkemungkinan aktif (PA: Probable Activity) dan tidak aktif (PI: Probable Inactivity). Jumlah PA dan PI ≠ 1 dengan nilai pa dan pi beragam mulai dari 0,000 hingga 1,000. Interpretasi dari PASS adalah sebagai berikut: (1) Senyawa dengan PA > PI memilki kemungkinan sebagai senyawa yang baik, (2) Senyawa dikatakan eksperimenal tinggi apabila nilai PA > 0,7, (3) Senyawa dikatakan eksperimental sedang apabila nilai PA diantara 0,5-0,7, dan (4) Senyawa dikatakan eksperimental rendah apabila PA < 0,5 (Pramely & Raj, 2012).

2.7 Kerangka Teori Penelitian

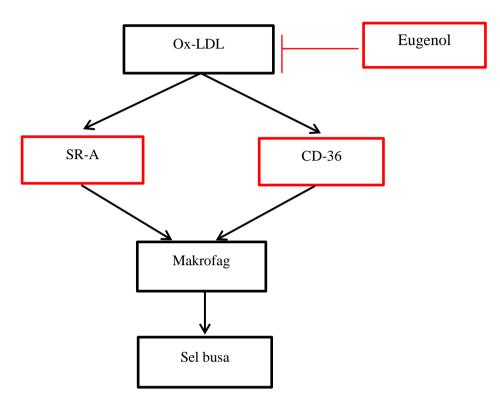


Gambar 7. Kerangka teori penelitian.

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 8. Kerangka konsep penelitian

: Variabel yang tidak diteliti : Variabel yang diteliti : Menstimulasi : Menginhibisi

3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

- 3.2.1 Mengetahui potensi senyawa aktif daun lampes eugenol terhadap inhibisi aterosklerosis *secara in silico*.
- 3.2.2 Mengetahui kekuatan afinitas ikatan eugenol terhadap SR-A, dan CD-36 secara *in silico*.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah penelitian deskriptif eksploratif, dimana penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana potensi senyawa aktif eugenol tumbuhan lampes (*Ocimum Sanctum Linn*) sebagai agen kandidat aterosklerosis secara *in silico*.

4.2 Variabel Penelitian

4.2.1 Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah merupakan senyawa aktif eugenol dari tanaman lampes (*Ocimum Sanctum Linn*).

4.2.2 Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kekuatan ikatan (*binding affinity*) dari hasil interaksi senyawa eugenol sebagai ligan dan CD-36 sebagai reseptor, dan ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor.

4.2.3 Variabel kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini adalah CD-36, dan SR-A.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

4.3.1 Waktu penelitian

Waktu penelitian dilakukan pada bulan Maret 2021 - Mei 2021 mencakup kegiatan analisis data dan penulisan laporan.

4.3.2 Tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium program studi Pendidikan Dokter FKIK UIN Malang

4.4 Alat dan Bahan

4.4.1 Alat

- Laptop dengan processor AMD A9-9420 RADEON R5, CPU @ 3.00, RAM
 12GB
- Windows 10
- PASS online
- PreADMET online
- Autodock vina
- Lipinski rule of five (Ro5)
- Protein database
- PubChem
- Discovery studio
- 4.4.2 Bahan

4.4.2.1 Bahan ligan eugenol

Ligan yang digunakan pada penelitian ini adalah struktur dari senyawa eugenol. Struktur tiga dimensi ligan eugenol dapat diunduh dari situs PubChem.

4.4.2.2 Struktur tiga dimensi Scavenger Receptors SR-A dan CD-36

Reseptor yang digunakan pada penelitian ini adalah struktur dari *Scavenger Receptors* SR-A, dan CD-36. Struktur tiga dimensi SR-A, dan CD-36 dapat diunduh dari situs RSCB atau PDB.

4.5 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini adalah:

a. Senyawa eugenol

Eugenol merupakan turunan guaiakol yang mendapat tambahan rantai alil, dikenal dengan nama IUPAC 2-metoksi-4-(2-propenil) fenol. Ia dapat dikelompokkan dalam keluarga alilbenzena dari senyawa-senyawa fenol.

b. Reseptor merupakan suatu kelompok sel yang mampu mengenali rangsangan tertentu yang berasal dari dalam maupun luar tubuh, sehingga dapat berikatan

- dengan ligan. Reseptor pada penelitian ini adalah *Scavenger Receptors* tipe A, dan CD-36.
- c. Afinitas ikatan (*binding affinity*) adalah energi ikatan yang terbentuk dari *molecular docking* dan digunakan dalam bentuk skor. Nilai/skor *binding affinity* mengindikasikan kekuatan ikatan antara ligand an reseptor pada *binding site*.

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Preparasi Ligan

Senyawa eugenol yang berperan sebagai ligan dapat di unduh dalam bentuk 3D melalui PubChem (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) dan kemudian disimpan dalam format SDF (*sdf).

4.6.2 Preparasi protein reseptor

Protein Data Bank CD-36 dan SR-A memiliki struktur 3D yang dapat diunduh dari situs http://www.rcsb.org. Selanjutnya dihilangkan molekul-molekul yang tidak dibutuhkan seperti air dan ligan, dengan aplikasi Discovery studio dan disimpan dalam format file (*pdbqt).

4.6.3 Penambatan *Molecular Docking*

Molecular Docking dilakukan dengan beberapa tahap dengan beberapa software. Tahap pertama memasukkan reseptor ke dalam software Discovery studio dan kemudian formatnya diubah menjadi (*pdbqt). Tahap kedua memsukkan ligan untuk diminimalisasi dan diubah formatnya menjadi (*sdf) dengan menggunakan software open babel. Tahap ketiga memulai proses docking dengan software Autodock Vina dengan cara mengatur grid pada sisi aktif reseptor dan selanjuntnya di running. Pada tahap terakhir, hasil dari docking disimpan dalam format PDB serta data nilai binding affinity disimpan dalam format Microsoft Excel.

4.6.4 Visualisasi hasil *docking*

Hasil *docking* divisualisasikan dalam bentuk 3D. *Software Discovery studio* dapat menggambarkan interaksi dalam bentuk 3D dan kemudian dianalisis ikatan yang terbentuk antara senyawa ligan dengan receptor.

4.6.5 Uji Human Intestinal Absorption (HIA)

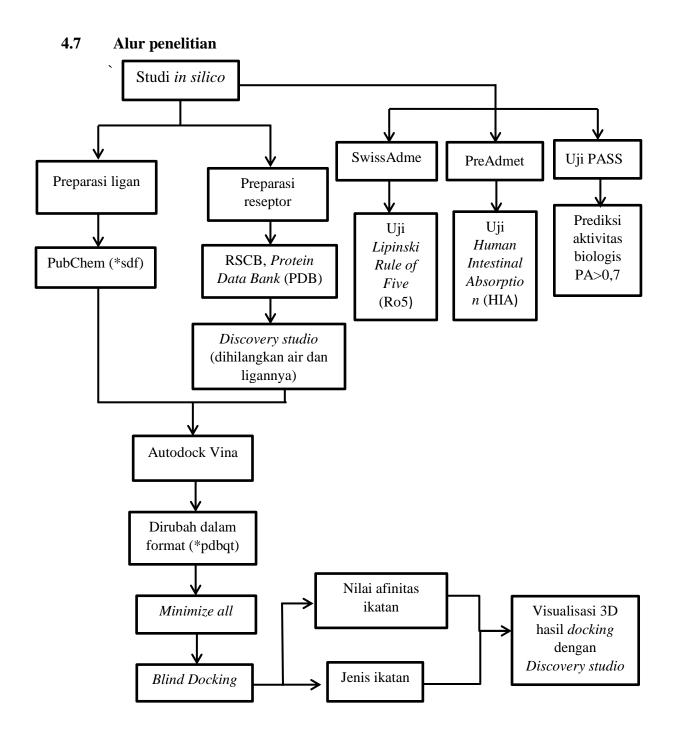
Prediksi absorpsi senyawa squalene dengan uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) menggunakan *software* Pre ADMET *online* pada situs http://preadme.bmdrc.org/. Mengupload struktur ligan dengan format file (*mol) pada *software* Pre ADMET.

4.6.6 Uji Lipinski *Rule of five* (Ro5)

Uji Lipinski *Rule of five* (Ro5) berfungsi untuk memprediksi suatu senyawa yang diteliti untuk menjadi obat dapat bekerja aktif secara oral dan masuk ke dalam sel. Uji ini dilakukan menggunakan *software* swissAdme. Format file PDB yang telah disimpan di input pada situs http://www.swissAdme.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp.

4.6.7 *Uji Prediction of activity spectra for substances (PASS)*

Uji PASS dilakukan menggunakan *software* PASS online pada situt http://www.pharmaexpert.ru/passonline dengan cara mencari SMILES senyawa eugenol pada situs http://www.pubchem.ncbi.mlm.nih.gov. kemudian memasukkan SMILES senyawa eugenol pada *software* PASS selanjutnya melakukan prediksi aktivitas senyawa eugenol.



Gambar 9. Alur penelitian

4.8 Analisis Hasil

Data yang diperoleh disajikan secara deskriptif menggunakan tabel. Analisis data hasil dari *docking* dilakukan dengan cara menganalisis ikatanikatan yang tebentuk antara ligan dan reseptor. Analisis data hasil uji PASS dilakukan dengan cara menglompokkan nilai *Probable Activity* (pa) dari hasil aktivitas senyawa squalene sebagai antikolesterol. Analisis data hasil uji Lipinski *Rule of five* dilakukan dengan mengelompokkan senyawa ligan yang memenuhi 4 kriteria dari *Rule of five* yaitu jumlah *hydrogen bond acceptor* (HBA) <10, *hydrogen bond donor* (HBD) <5, berat molekul <500, dan koefisien partisi H2O (logP) <5. Analisis data hasil uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) dilakukan dengan mengelompokkan nilai persentase dengan kategori rendah (0-20%), sedang (20-70%), dan tinggi (70%-100%).

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Profil fisikokimia dan kelarutan dari senyawa eugenol

Karakteristik fisikokimia dari eugenol merupakan bagian penting dalam memprediksi kemungkinan suatu bahan untuk menjadi kandidat obat di kemudian hari. Identifikasi profil fisika dan kimia dari eugenol dilakukan menggunakan *open database* http://www.swissadme.ch/. dan HIA (*Human Intestinal Absorbtion*) dengan masuk pada laman http://preadme.bmdrc.org/.

Tabel 5. 1 Profil Fisikokimia dari eugenol

Keterangan	Nilai
Formula	C10H12O2
Berat molekul	164.20 g/mol
berat atom	12
Jumlah atom berat aromatis .	6
Pecahan Csp3	0.20
Nilai ikatan rotasi	3
Nilai akseptor ikatan H	2
Nilai donor ikatan H	1
Refraksi molar	49.06
TPSA (Topological Polar Surface Area)	29.46 Ų
Kelarutan dalam lemak (Consensus Log Po/w)	2.25
Kelarutan dalam air (Log S (SILICOS-IT)	-2.79

HIA	96.774447
Ro5	164.000000

Sifat fisikokimia molekul obat merupakan salah satu indikator kualitas utama dalam penemuan obat. Sifat fisikokimia dapat didefinisikan sebagai atribut fisik dari molekul yang terkait dengan interaksi dengan media dan lingkungan yang berbeda. Tabel 1 menyajikan karakteristik fisikiokimia dari eugenol. Eugenol memiliki potensi kuat sebagai kandidat obat ditinjau dari berat molekul yang kecil (164.2 g/mol), sehingga kemungkinan untuk menembus organ target dalam jumlah yang besar. Parameter penting lainnya yang diperhatikan adalah terkait dengan kelarutannya. Senyawa eugenol dapat larut dalam air dan lemak. Kelarutan dalam air memudahkan pergerakan molekul ini dalam sistem sirkulasi, sedangkan kelarutan dalam lemak membantu untuk menembus lapis lipid bilayer.

Absorbsi pada usus manusia merupakan salah satu sifat ADME obat yang paling penting. Absorbsi pada usus juga merupakan salah satu langkah kunci selama pengangkutan obat ke sel target. Karena jalur penyerapan obat yang beragam, diperlukan deskriptor kuat pada metabolisme awal untuk memprediksi bioavailabilitas obat oral manusia. HIA (*Human Intestinal Abrorption*) dianggap sebagai salah satu komponen penting yang mempengaruhi bioavailabilitas, sehingga banyak upaya telah dilakukan untuk prediksi yang akurat dari HIA. Dari tabel diatas dapat disimpulkan bahwa senyawa eugenol memiliki prediksi untuk dapat menembus dinding saluran pencernaan dengan skor 96,77%.

5.1.2 Prediksi Farmakokinetik

Eugenol sebagai kandidat obat berdasarkan hukum *Lippinski Rule of five* (Ro5). *Lippinski Rule of five* (Ro5) adalah suatu rumus untuk mengevaluasi keserupaan obat atau memprediksi suatu senyawa kimia tertentu dengan pemberian oral. Aturan tersebut menjelaskan sifat molekuler yang penting untuk farmakokinetik obat dalam tubuh manusia, termasuk penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Tabel 5.2 adalah hasil analisis *Rule of 5* dari senyawa eugenol

menggunakan *open database Swiss Adme* Lippinski Rule of five (Ro5) http://www.swissAdme.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp. (Filiminov *et al.*, 2014).

Tabel 5. 2 Profil senyawa Eugenol menggunakan uji Ro5

Daftar	Nilai	Kriteria
Berat molekul	164.000	<500
Nilai akseptor ikatan H	2	<10
Nilai donor ikatan H	1	<5
Refraksi molar	48.559792	40-130
LogP	2.129300	<5

Berdasarkan tabel diatas eugenol memiliki profil farmakokinetik yang memenuhi semua kriteria dari hukum *Lipisnski Rules of Five* (Ro5).

5.1.3 Prediksi mekanisme kerja Eugenol

Spektrum aktivitas biologis (BAS) adalah properti intrinsik suatu senyawa yang mewakili efek farmakologis yang berbeda, mekanisme aksi fisiologis dan biokimiawi dan toksisitas spesifik (mutagenisitas, karsinogenisitas, teratogenisitas, dan embriotoksisitas). Aktivitas ini sebagian besar tergantung pada sifat struktural suatu senyawa. Zat aktif biologis memiliki tindakan terapeutik dan tambahan, yang terakhir bermanifestasi sebagai efek samping. Maka dari itu, aktivitas biologis utama dari suatu senyawa menjadi penting sebelum dilakukannya studi eksperimental (Parasuraman, 2011). Uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) dilakukan menggunakan *software* uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) Online dengan menginput SMILES dari senyawa eugenol, skor PA (Probable Activity) ditetapkan menggunakan *cutoff* 0.7.

Tabel 5. 3. Skor PA senyawa Eugenol dengan uji PASS online

Skor PA	Keterangan
0,941	Carminative

0,937	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor		
0,902	Chlordecone reductase inhibitor		
0,881	Feruloyl esterase inhibitor		
0,878	Antimutagenic		
0,873	Caspase 3 stimulant		
0,873	JAK2 expression inhibitor		
0,868	Antieczematic		
0,866	Membrane integrity agonist		
0,863	Linoleate diol synthase inhibitor		
0,856	CYP2E1 substrate		
0,850	CYP2E substrate		
0,841	CYP2A substrate		
0,840	Vanillyl-alcohol oxidase inhibitor		
0,835	Mucomembranous protector		
0,825	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor		
0,807	Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor		
0,807	G-protein-coupled receptor kinase inhibitor		
0,803	Preneoplastic conditions treatment		
0,797	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor		
0,797	MMP9 expression inhibitor		
0,781	Membrane permeability inhibitor		
0,773	5 Hydroxytryptamine release stimulant		
0,743	Apoptosis agonist		
0,742	Anesthetic general		
0,736	Cardiovascular analeptic		
0,735	MAP kinase stimulant		
0,734	CYP2C12 substrate		
0,733	CYP2C8 inhibitor		
0,725	CYP2C substrate		

0,724	Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor
0,724	TP53 expression enhancer
0,722	Antiseptic
0,717	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
0,715	Respiratory analeptic
0,709	CYP1A2 substrate
0,705	HMOX1 expression enhancer
0,701	CYP1A substrate

5.1.4 Potensi Eugenol untuk bekerja pada aterosklerosis

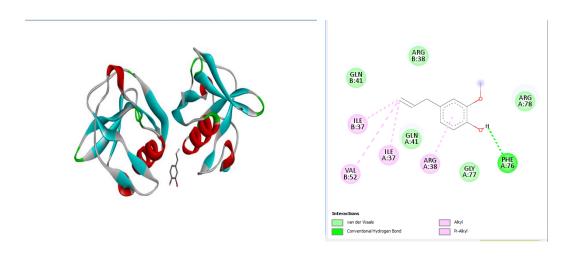
Sel busa aterosklerosis ditandai dengan ekspresi SR-A dan CD36 yang diikat oleh oxLDL. Uji docking eugenol dengan SR-A dan CD36 menjadi kandidat kompetitif inhibitor untuk oxLDL bekerja dalam pembentukan sel busa. Uji docking yang digunakan adalah metode blind docking dengan menggunakan beberapa software diantaranya adalah, pyrx, autodock vina dan discovery studio. Makromolekul dalam hal ini adalah reseptor yang telah dioptimasi menggunakan discovery studio di-docking-kan dengan ligan eugenol menggunakan software Autodock Tools. Pengaturan grid box meliputi center_x, center_y, center_z untuk mengatur letak parameter box pada makromolekul protein, kemudian size_x, size_y, size_z untuk menentukan besar kecilnya grid box untuk ruang berikatan ligan tersebut. Grid box untuk SRA didapatkan center x, y, z adalah 16.0657, 38.343, 9.345 dengan dimensi x, y, z secara berurutan adalah 33.4068, 59.7482, 45.6210. Grid box untuk CD36 didapatkan center x, y, z adalah 38.7326, 43.7326, 29.8673 dengan dimensi x, y, z secara berurutan adalah 63.8593, 63.4864, 44.3901. Hasil uji docking eugenol dengan SRA dan CD36 disajikan dalam nilai afinitas ikatan seperti tampak pada tabel 5.6.

Tabel 5. 4 Hasil docking senyawa uji eugenol dengan SR-A dan CD36

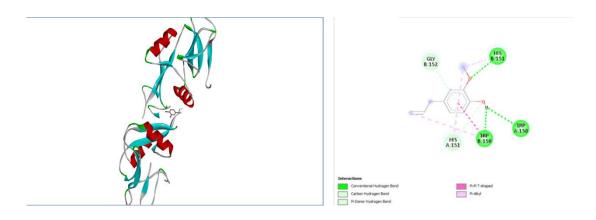
Protein target		Binding Affinity (kcal/mol)	RMSD lower bound	RMSD upper bound
	1	-5	0	0

	2	_	0.574	
		-5	2.671	3.566
	3	-4.7	1.679	2.807
SR-A	4	-4.5	16.662	17.665
SK-A	5	-4.5	17.137	17.96
	6	-4.4	21.382	23.912
	7	-4.4	17.258	18.725
	8	-4.3	17.625	18.715
	9	-4.2 -5.8	17.939	19.492
CD26	1	-5.8	0	0
CD36	2	-5.6	2.838	6.372
	3	-5.4	8.643	9.621
	4	-5.3	8.562	10.765
	5	-5.2	3.121	4.542
	6	-5.2	8.494	9.989
	7	-5.2	9.24	10.785
	8	-5	2	3.496
	9	-4.9	8.775	11.23

Gambar diatas adalah nilai afinitas ikatan dari 9 model eugenol yang terbentuk dari uji *Molecular Docking*. Rerata nilai afinitas ikatan dari eugenol pada protein target SR-A dan CD36 secara berurutan adalah -4,5 dan 5,3.



Gambar 5. 3 Hasil visualisasi 3D & 2D ikatan antara senyawa eugenol dengan SRA



Gambar 5. 4 Hasil visualisasi 3D & 2D ikatan antara senyawa eugenol dengan CD36

Afinitas ikatan ligan dengan reseptor ditentukan oleh jenis ikatannya. Ikatan hidrogen adalah bentuk ikatan ikatan yang paling kuat. Gambar 1 dan 2 adalah visualisasi dari lokasi ikatan eugenol dengan CD36 & SRA, serta residu ikatan dari struktur eugenol dan residu asam amino reseptor CD36 & SRA dengan tipe baik hidrogen, kovalen, maupun *van der walls*.

5.2 Pembahasan

5.2.1 Prediksi Eugenol sebagai kandidat obat menghambat pembentukan sel busa aterosklerosis

Tahap awal penelitian ini dimulai dari prediksi senyawa eugenol pada tanaman lampes (*Ocimum Sanctum Linn*) yang dikenal dengan uji *Human Intestinal Absorption* (HIA). Uji ini penting untuk dilakukan karena berrtujuan untuk mengetahui apakah ketika senyawa ini dijadikan obat dan diberikan secara oral maka obat tersebut dapat terabsoprsi secara baik dalam dinding usus sehingga dapat masuk ke pembuluh darah. Jika kemampuan terabsorpsinya rendah maka obat ini tidak dapat mencapai target reseptornya sehingga tidak dapat memicu reaksi. Senyawa dikatakan dapat terabsorpsi dengan baik ketika memiliki nilai lebih dari 70%, sedang ketika nilai diantara 20-70% (Nerkar, 2012). Pada Uji *Human Intestinal Absorption* (HIA) pada senyawa eugenol didapatkan persentase 96%. Berdasarkan hasil persentase yang didapatkkan menunjukkan senyawa eugenol merupakan senyawa yang dapat terabsorpsi dengan baik.

Berdasarkan uji potensi senyawa melewati membran sel dengan Lipinski Rule of five (Ro5) menunjukkan bahwa senyawa eugenol memiliki berat molekul 164, hydrogen bond donor 1, hydrogen bond acceptors 2, dan logP 2.12. Dalam uji Lippinski Rule of five (Ro5) terdapat 4 kriteria yang perlu diperhatikan yaitu jumlah hydrogen bond acceptor (HBA) <10, hydrogen bond donor (HBD) <5, berat molekul <500, dan koefisien logP <5. Berat molekul menggambarkan ukuran dari suatu molekul. Molekul yang berukuran besar akan mempengaruhi suatu senyawa dalam menembus membrane sel karena berat molekul yang terlalu besar dapat mengganggu proses difusi sehingga sulit untuk diserap oleh tubuh. Berat molekul dari senyawa eugenol didapatkan 164 yang menunjukkan sesuai dengan kriteria yaitu berat molekul dibawah 500. Hydrogen bond donor (HBD) dan Hydrogen bond acceptor (HBA) memiliki korelasi dengan ikatan antarmolekul. Didapatkan nilai hydrogen bond donor (HBD) senyawa eugenol adalah 1 sedangkan hydrogen bond acceptor (HBA) senyawa eugenol yaitu 2 menunjukkan sesuai dengan kriteria yaitu nilai hydrogen bond donor (HBD) kurang dari 5 sedangkan nilai hydrogen bond acceptor (HBA) kurang dari 10. Nilai dari hydrogen bond donor (HBD) serta nilai hydrogen bond acceptor dapat mempengaruhi senyawa dalam mencapai sel targetnya dikarenakan jika nilai hydrogen bond donor (HBD) dan hydrogen bond acceptor (HBA) semakin

besar maka semakin banyak juga ikatan hydrogen yang terbentuk dan memperlambat senyawa mencapai targetnya sehingga dalam lippinski *Rule of five* (Ro5) nilai *Hydrogen bond donor* (HBD) dan *Hydrogen bond acceptor*.

Nilai logP digunakan untuk menunjukkan lipofilisitas suatu senyawa. Semakin tinggi lipofilik suatu senyawa maka semakin baik pula kemampuan untuk melewati lapisan lipid bilayer membrane seluler. Nilai dari logP juga dapat mempengaruhi senyawa dalam mencapai target reseptornya sama seperti berat molekul, hydrogen bond donor (HBD), dan hydrogen bond acceptor (HBA). Nilai logP yang besar dapat mempengaruhi suatu senyawa dalam melewati membrane sel karena nilai logP memiliki keterkaitan dengan hidrofobisitas suatu molekul obat. Semakin tinggi nilai logP yang dihasilkan maka molekul juga semakin hidrofobik. Senyawa ligan yang dibuat menjadi obat tidak disarankan untuk terlalu hidrofobik karena dapat terhambat pada lapisan lipid bilayer dan senyawa tersebut dapat terdistribusi secara luas dalam tubuh sehingga ikatan senyawa ligan terhadap reseptor target menjadi kurang selektif. Berdasarkan data yang diperoleh senyawa eugenol mendapatkan nilai 2,12 yang berarti sesuai kriteria karena dibawah 5. Menurut Jadhav et al., (2015) suatu obat dinyatakan mampu menembus membran sel jika memenuhi minimal 2 aturan dari Lippinski Rule of five (Ro5) sehingga kesimpulannya pada uji Lippinski Rule of Five (Ro5) senyawa eugenol memenuhi keempat kriteria dan dapat dikatakan mampu menembus membran sel (Jadhav et al., 2015).

5.2.2 Uji Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)

Uji yang selanjutnya adalah uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) yang bertujuan untuk memprediksi aktivitas senyawa eugenol dalam menghambat pembentukan aterosklerosis. Uji ini menggunakan *software Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) online. Menurut Filiminov dkk, (2014) Analisis *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) berdasarkan *Structure Activity Relationship* (SAR) atau hubungan antara struktur dari senyawa tersebut dengan aktivitas biologinya. Eugenol dapat dlanjutkan dalam

skala laboratorium karena memiliki nilai *Probable Activity* (pa) diatas 0,7 (Filiminov *et al.*, 2014).

5.2.3 Hasil Nilai Binding affinity Ligan-Reseptor

Hasil Nilai Binding affinity antara ligan dengan reseptor dapat dinilai menggunakan Molecular Docking. Uji Molecular Docking bertujuan untuk mempredikasi energi ikatan yang terbentuk diantara duatau lebih molekul. Berdasarkan hasil uji Molecular Docking pada senyawa eugenol didapatkan nilai binding affinity yang bermacam-macam pada setiap modelnya. Pada uji ini didapatkan 9 model eugenol dengan nilai binding affinity yang berbeda-beda. Nilai binding affinity SRA tertinggi vaitu -5 kcal/mol dengan nilai binding affinity terendah -4,2 kcal/mol. Sedangkan CD36 memilki nilai binding affinity tertinggi -5,8 dan -4,9 untuk nilai terendah. Menurut Syahputra dkk (2014) ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor akan semakin stabil sehingga dapat membentuk ikatan yang semakin kuat ditandai dengan nilai binding affinity yang semakin negatif, sehingga semakin kecil nilai ikatan energinya, maka semakin besar daya hambat yang dihasilkan Berdasarkan penjelasan diatas menunjukkan bahwa ikatan antara eugenol dengan SRA dan CD36 memiliki nilai binding affinity terendah yaitu pada model 0 dan dapat dikatakan sebagai model eugenol terbaik dalam berikatan dengan reseptor SRA dan CD36.

5.3 Kajian Integrasi Islam

Berbagai jenis tanaman yang ada dimuka bumi ini merupakan sebuah anugerah yang telah diberikan oleh Allah SWT kepada seluruh makhluk-Nya dan diharapkan dapat menggunakan serta memanfaatkan sebaik-baiknya kandungan / khasiat yang dimiliki oleh tanaman. Sebagaimana Allah SWT telah berfirman pada surah Asy Syu'ara' ayat 7:

Artinya:

"Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan (tumbuh-tumbuhan) yang baik?" (QS. Asy-Syu'ara': 7)

Pada kandungan surat tersebut telah dijelaskan bahwa Allah SWT telah menciptakan segala macam tumuhan di muka bumi dengan segala manfaat yang dimiliki masing-masing tanaman tersebut. Ayat ini juga menjelaskan bahwa yang perlu diperhatikan bukan sekedar dari sisi luar tetapi juga bagian dalam karena tumbuhan dapat memiliki lebih dari satu manfaat yang dapat digunakan makhluk hidup lainnya. Hal ini mengarahkan manusia untuk melakukan percobaan serta penelitian untuk menguji khasiat serta manfaat dari suatu tanaman untuk digunakan sebagai obat-obatan maupun makanan sehari-hari. Dalam hal ini mengenai penelitian kandungan senyawa eugenol pada tanaman lampes (*Ocimum Sanctum Linn*) dengan menggunakan metode *Molecular Docking*.

Ada beberapa surah yang telah memperjelas terkait beragam jenis tanaman yang dapat diolah dan dipergunakan manusia untuk diambil manfaatnya. Salah satunya yaitu pada surah Taha ayat 53:

"Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan Yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-ja]an, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam." (QS. Taha: 53)

Pada surah taha ini menjelaskan bahwa berbagai tanaman yang tumbuh dapat dimanfaatkan karena memiliki banyak perbedaan diantaranya warna, rasa, dan aromanya. Sehingga surah ini juga menjelaskan tentang beragam jenis tanaman dan mendukung penjelasan surah asy-syu'ara' ayat 7 diatas.

Dalam tafsir Al-Mishbah menjelaskan bahwa terdapat perintah Allah SWT kepada manusia yang telah diberi kenikmatan berupa akal dan pikiran untuk meneliti dan mengkaji segala sesuatu yang ada di langit dan bumi, karena tidak ada hasil

ciptaan Allah SWT yang sia-sia. Allah SWT menciptakan manusia dan memuliakannya sebagai makhluk yang paling istimewa. Oleh karena itu, dengan akal dan pikirannya manusia diharapkan mampu memaksimalkan teknologi yang telah berkembang pesat dalam mengkaji ciptaan Allah SWT salah satunya yaitu tumbuhan dengan berbagai manfaatnya seperti dalam alguran surat Al-bagarah ayat 164:

إِنَّ فِيْ خَلْقِ السَّمَوٰتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ الَّيْلِ وَالنَّهَارِ وَالْفُلْكِ الَّتِيْ تَجْرِيْ فِى الْبَحْرِ بِمَا يَنْفَعُ النَّاسَ وَمَا النَّاسَ وَمَا النَّهُ مِنَ السَّمَاءِ مِنْ مَّاءٍ فَاَحْيَا بِهِ الْأَرْضَ بَعْدَ مَوْتِهَا وَبَثَّ فِيْهَا مِنْ كُلِّ دَاَبَةٍ ۖ وَتَصْرِيْفِ الرِّيٰحِ وَالسَّحَابِ الْمُسَخَّر بَيْنَ السَّمَاءِ وَ الْأَرْضَ لَأَيْتِ لِقَوْم بَّعْقِلُوْنَ المُسَخَّر بَيْنَ السَّمَاءِ وَ الْأَرْضَ لَأَيْتِ لِقَوْم بَعْقِلُوْنَ

Artinya:

"Sesungguhnya pada penciptaan langit dan bumi, pergantian malam dan siang, kapal yang berlayar di laut dengan (muatan) yang bermanfaat bagi manusia, apa yang diturunkan Allah dari langit berupa air, lalu dengan itu dihidupkan-Nya bumi setelah mati (kering), dan Dia tebarkan di dalamnya bermacam-macam binatang, dan perkisaran angin dan awan yang dikendalikan antara langit dan bumi, (semua itu) sungguh, merupakan tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang-orang yang mengerti." (QS. Al-baqarah:164)

Manusia diberikan ilmu oleh Allah SWT tidak lain dan tidak bukan agar manusia dapat berfikir dan bertafakur atas penciptaan Allah SWT. Disebutkan bahwa kalimatullah atau ilmu Allah sangatlah luas, sehingga digambarkan luasnya ilmu Allah dengan seluruh pohon dan air laut dijadikan pena dan tinta untuk menulis ilmu Allah maka tidaklah cukup. Seperti firman Allah SWT dalam Al-qur'an surat Luqman ayat 27:

وَلَوْ اَنَّ مَا فِي الْأَرْضِ مِنْ شَجَرَةٍ اَقْلامٌ وَالْبَحْرُ يَمُدُّهُ مِنْ بَعْدِهٖ سَبْعَةُ اَبْحُرٍ مَّا نَفِدَتْ كَلِمْتُ اللهِ ۚ أِنَّ اللهَ عَزِيْزٌ حَكِيْمٌ

Artinya:

"Dan seandainya pohon-pohon di bumi menjadi pena dan lautan (menjadi tinta), ditambahkan kepadanya tujuh lautan (lagi) setelah (kering)nya, niscaya tidak akan habis-habisnya (dituliskan) kalimat-kalimat Allah. Sesungguhnya Allah Mahaperkasa, Mahabijaksana."(QS. Luqman : 27)

Dari ayat tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa kita sebagai makhluk yang diberikan ilmu haruslah tetap memperbarui atau menemukan ilmu-ilmu baru salah satunya dengan melakukan penelitian. Teknologi semakin berkembang dan sumber daya manusia semakin tinggi dapat mendorong munculnya ilmu/penemuan baru yang harapannya dapat memberikan manfaat kepada umat manusia. Disamping itu, dalam ayat tersebut mempunyai makna yang sangat dalam yaitu manusia hanya dapat merasakan setetes ilmu milik Allah SWT karena kebesaran-Nya sehingga manusia tidak perlu bersikap sombong atas ilmu yang dimilikinya.

Manfaat tanaman lampes (*Ocimum Sanctum Linn*) yang digunakan sebagai bahan penelitian dengan tujuan untuk menguji potensi senyawa eugenol pada tanaman lampes (*Ocimum Sanctum Linn*) sebagai kandidat obat aterosklerosis. Hal tersebut merupakan sebuah ikhtiar dalam mengobati atau menyembuhkan sebuah penyakit karena suatu penyakit pasti ada obatnya ketika ada usaha dan kemauan untuk mencari obat dari penyakit tersebut. Sesuai dengan hadits nabi Muhammad SAW yang diriwayatkan oleh Imam Muslim:

Artinya:

"Semua penyakit ada obatnya. Jika sesuai antara penyakit dan obatnya, maka akan sembuh dengan izin Allah" (HR Muslim)

Menurut hadits tersebut telah dijelaskan bahwa setiap penyakit di muka bumi ini pasti ada obatnya juga asalkan ada usaha serta kemauan untuk mencari pengobatan untuk penyakit tersebut. Hadits tersebut memang menjelaskan suatu penyakit pasti ada obatnya akan tetapi bersifat umum sehingga yang dimaksudkan hadits tersebut bisa mencakup seluruh penyakit dan seluruh obat yang dapat menyembuhkan seluruh penyakit juga. Namun, pastinya suatu kesembuhan akan terjadi atas izin Allah SWT maka jangan lupa untuk senantiasa berdoa serta kembali kepada Allah SWT yang memiliki kekuasaan untuk memberikan kesembuhan tersebut.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

- 6.1.1 Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa senyawa eugenol pada daun lampes (*Ocimum Sanctum Linn*) dapat berikatan dengan SRA dan CD36 sebagai ligan dan reseptor dalam menghambat aterosklerosis secara *In Silico*.
- 6.1.2 Afinitas ikatan rerata senyawa eugenol terhadap SRA dan CD36 yang didapatkan dari uji *docking* adalah -4,5 dan -5,3.

6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, saran yang dapat diberikan adalah sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara in vivo dan in vitro untuk mengetahui potensi senyawa eugenol sebagai kandidat aterosklerosis dalam skala laboratorium untuk dijadikan kandidat agen inhibisi aterosklerosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulsalam, H., Alfarisi, H., & Mohamed, Z. B. H. (2020). Basic pathogenic mechanisms of atherosclerosis. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 7(1), 116–125. https://doi.org/10.1080/2314808X.2020.1769913
- Bano, N., Ahmed, A., Tanveer, M., Gm, K., & Mt, A. (2017). *Journal of Bioequivalence & Bioavailability Pharmacological Evaluation of Ocimum sanctum*. *9*(3), 387–392. https://doi.org/10.4172/jbb.1000330
- Bhateja, S. (2014). Therapeutic benefits of holy basil. June. https://doi.org/10.7897/2277-4343.03611
- Chistiakov, D. A., Melnichenko, A. A., Myasoedova, V. A., Grechko, A. V, & Orekhov, A. N. (2017). *Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis*. https://doi.org/10.1007/s00109-017-1575-8
- Composition, C., Volatile, O. F., & Of, O. I. L. (2012). *International Journal of Biomedical and Advance Research* 129. 03, 129–131.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(January), 1–13. https://doi.org/10.1038/srep42717
- Franky Reintje. (2019). Cengkeh Dan Manfaatnya Bagi Kesehatan Manusia Melalui Pendekatan Competitive Intelligence. *Jurnal Boifarmasetikal Tropis*, 2(2), 158–169. https://journal.fmipaukit.ac.id/index.php/jbt/article/view/128/93
- Hardjono, S. (2013). Sintesis Dan Uji Aktivitas Antikanker Senyawa 1-(2-Klorobenzoiloksi)Urea Dan 1-(4-Klorobenzoiloksi)Urea. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1), 16–21.
- Ikaditya, L. (2016). HUBUNGAN KARAKTERISTIK UMUR DAN TINGKAT PENDIDIKAN TERHADAP PENGETAHUAN TENTANG TANAMAN OBAT. 16, 171–176.
- Jinnouchi, H., Sato, Y., Sakamoto, A., Cornelissen, A., Mori, M., Kawakami, R., Gadhoke, N. V, Kolodgie, F. D., Virmani, R., & Finn, A. V. (2020). Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability. *Atherosclerosis*, *306*(May), 85–95. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.017
- Kemenkes RI. (2014). Situasi kesehatan jantung. *Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, 3. https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004
- Kastelein, J. J. P., & Duriez, P. (2004). *Risk Assessment*. 15–19. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131513.33892.5b
- Khalil, A. A., Rahman, U. U., Khan, M. R., Sahar, A., Mehmood, T., & Khan, M. (2017). Essential oil eugenol: Sources, extraction techniques and nutraceutical perspectives. *RSC Advances*, 7(52), 32669–32681. https://doi.org/10.1039/c7ra04803c

- Krishna, T, B. R., & P, P. K. (2014). "Tulsi" the Wonder Herb (Pharmacological Activities of Ocimum Sanctum). I(1), 89–95.
- Lewis, S. J. (2009). Prevention and Treatment of Atherosclerosis: A Practitioner's Guide for 2008 Back to Basics. *AJM*, 122(1), S38–S50. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.016
- Mamun-Or-Rasyid. (2013). ETHNOMEDICOBOTANICAL STUDY ON OCIMUM SANCTUM L . (TULSI) A REVIEW.
- Muchtaridi, M., Dermawan, D., & Yusuf, M. (2018). Molecular docking, 3D structure-based pharmacophore modeling, and ADME prediction of alpha mangostin and its derivatives against estrogen receptor alpha. *Journal of Young Pharmacists*, 10(3), 252–259. https://doi.org/10.5530/jyp.2018.10.58
- Niculite, C., Enciu, A., & Hinescu, M. E. (2019). *CD 36: Focus on Epigenetic and Post-Transcriptional Regulation*. *10*(July), 1–10. https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00680
- Noori, H. R., & Spanagel, R. (2013). *In silico pharmacology: drug design and discovery's gate to the future*. 29(3), 1–2. https://doi.org/10.1186/2193-9616-1-1
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel. *Journal of Cheminformatics*, 3(33), 1–14. https://jcheminf.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1758-2946-3-33
- Park, Y. M. (2014). CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Experimental & Molecular Medicine*, 46(6), e99-7. https://doi.org/10.1038/emm.2014.38
- Pattanayak, P., Behera, P., Das, D., & Panda, S. K. (2010). *Ocimum sanctum Linn . A reservoir plant for therapeutic applications : An overview.* 4(7). https://doi.org/10.4103/0973-7847.65323
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). 2013. Pedoman Tatalaksana Dislipidemia. 2013. (cited 2018 may 18), available from http://www.inaheart.org/upload/file/Pedoman_tatalksana_Dislipidemia
- Prakash, P., & Gupta, N. (2005). REVIEW ARTICLE THERAPEUTIC USES OF OCIMUM SANCTUM LINN (TULSI) WITH A NOTE ON EUGENOL AND ITS PHARMACOLOGICAL ACTIONS: A SHORT REVIEW. 49(2), 125–131.
- Riccioni, G., & Sblendorio, V. (2012). *Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment*. 14–16. https://doi.org/10.3724/SP.J.1263.2012.02132
- Shityakov, S., Neuhaus, W., Dandekar, T., & Förster, C. (2013). Analysing molecular polar surface descriptors to predict blood-brain barrier permeation. *International Journal of Computational Biology and Drug Design*, 6(1–2), 146–156. https://doi.org/10.1504/IJCBDD.2013.052195
- Singh, Vinod, Amdekar, Verma. 2010. *Ocimum Sanctum* (tulsi): Bio- pharmacological Activities. Webmed Central Pharmacology 2010;1(10):WMC001046Siva, M., Kr, S., Shanmugam, B., G, V. S., Ravi, S., K, S. R., & Mallikarjuna, K. (2016). *IJBCP*

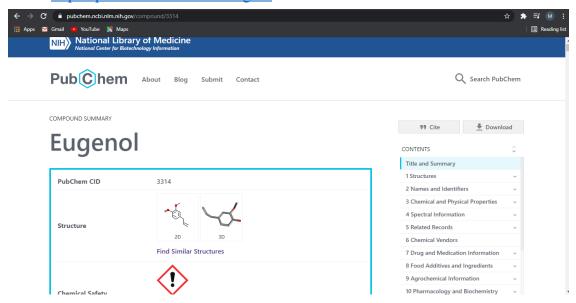
- International Journal of Basic & Clinical Pharmacology Review Article Ocimum sanctum: a review on the pharmacological properties. 5(3), 558–565.
- Siswandono dan Soekardjo, B. 1995. Kimia Medisinal. Surabaya: University of Airlangga Press.
- Siva, M., Kr, S., Shanmugam, B., G, V. S., Ravi, S., K, S. R., & Mallikarjuna, K. (2016). *IJBCP International Journal of Basic & Clinical Pharmacology Review Article Ocimum sanctum: a review on the pharmacological properties.* 5(3), 558–565.
- Sliwoski, G. R., Meiler, J., & Lowe, E. W. (2014). Computational Methods in Drug Discovery Prediction of protein structure and ensembles from limited experimental data View project Antibody modeling, Antibody design and Antigen-Antibody interactions View project. *Computational Methods in Drug Discovery*, 66(1), 334–395.
- Song, P., Fang, Z., Wang, H., Cai, Y., Rahimi, K., Zhu, Y., Fowkes, F. G. R., Fowkes, F. J. I., & Rudan, I. (2020). Articles Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *The Lancet Global Health*, 8(5), e721–e729. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30117-0
- Suharna. 2012. Studi In Silico Senyawa Turunan Flavonoid terhadap Penghambatan Enzim Tirosinase. Skripsi. Makassar: UIN Alauddin
- Tong, Y., Cai, L., Yang, S., Liu, S., & Wang, Z. (2020). Review Article The Research Progress of Vascular Macrophages and Atherosclerosis. 2020.
- Trott. (2009). Software News and Updates Gabedit A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares. *Journal of Computational Chemistry*, 32, 174–182. https://doi.org/10.1002/jcc
- Verma, S. (2016). Chemical constituents and pharmacological action of Ocimum sanctum (Indian holy basil-Tulsi). 5(5), 205–207.
- Wadood, A., Ahmed, N., Shah, L., Ahmad, A., Hassan, H., & Shams, S. (2013). In-silico drug design: An approach which revolutionarised the drug discovery process. *OA Drug Design and Delivery*, *I*(1), 1–4. https://doi.org/10.13172/2054-4057-1-1-1119
- Wittenauer, B. R., & Smith, L. (2012). Priority Medicines for Europe and the World " A Public Health Approach to Innovation " Update on 2004 Background Paper Written by Eduardo Sabaté and Sunil Wimalaratna Background Paper 6 . 6 Ischaemic and Haemorrhagic Stroke. *Who*, *December*.
- Yu, X., Fu, Y., Zhang, D., Yin, K., & Tang, C. (2013). Foam cells in atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.006
- Yuan, S., Chan, H. C. S., & Hu, Z. (2017). Using PyMOL as a platform for computational drug design. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 7(2), 1–10. https://doi.org/10.1002/wcms.1298
- Zahra, S., & Iskandar, Y. (2015). REVIEW ARTIKEL: KANDUNGAN SENYAWA KIMIA DAN BIOAKTIVITAS Ocimum Basilicum L. *Farmaka*, 15, 143–152.

- Zani, I., Stephen, S., Mughal, N., Russell, D., Homer-Vanniasinkam, S., Wheatcroft, S., & Ponnambalam, S. (2015). Scavenger Receptor Structure and Function in Health and Disease. *Cells*, 4(2), 178–201. https://doi.org/10.3390/cells4020178
- Zmys, A. (2017). Current knowledge on the mechanism of atherosclerosis and proatherosclerotic properties of oxysterols. https://doi.org/10.1186/s12944-017-0579-2

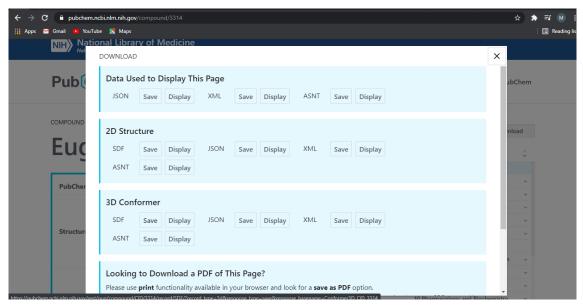
LAMPIRAN

Lampiran 1. Preparasi Ligan

1. Ligan yang akan digunakan diunduh dari website https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/

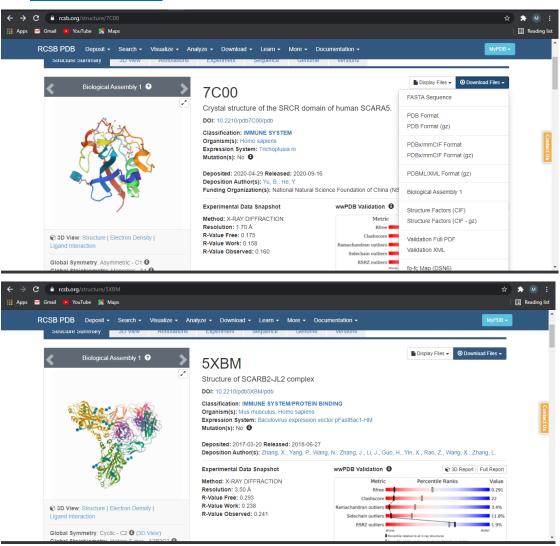


2. Ligan diunduh dalam bentuk 3D dengan format SDF

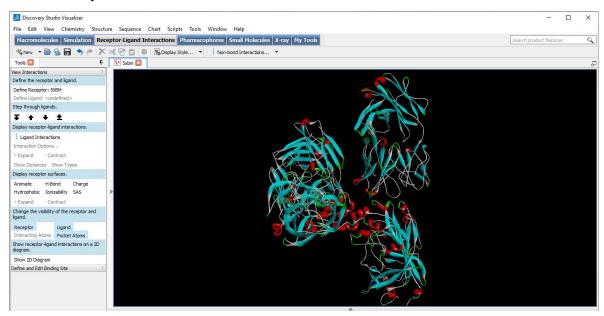


Lampiran 2. Preparasi Reseptor

1. Struktur 3D reseptor SRA dan SRB dari Protein Data Base (PDB) melalui web https://www.rcsb.org

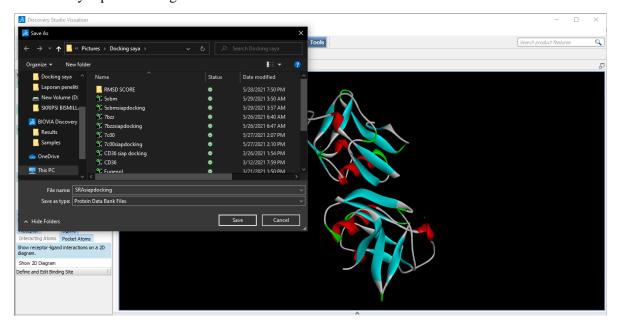


2. Pembersihan molekul air dan uniq ligand yang tidak dibutuhkan menggunakan *software* Biovia Discovery Studio



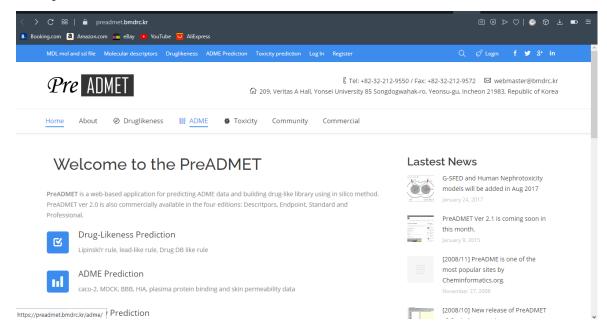


3. Menyimpan file dengan format PDB

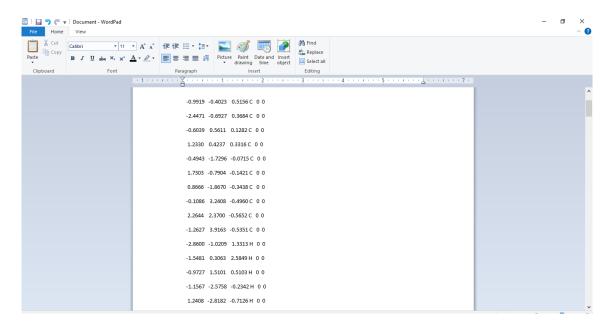


Lampiran 3. Uji Human Intestinal Absorption (HIA)

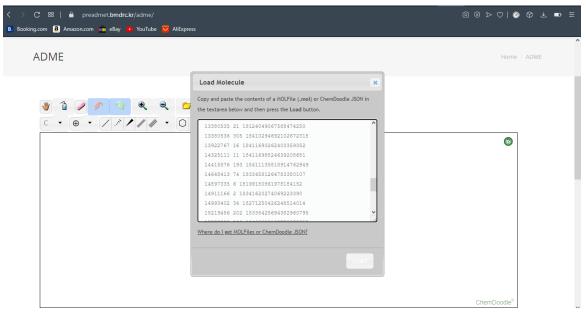
Masuk ke situs Pre ADMET online yaitu https://preadmet.bmdrc.kr/ kemudian pilih ADME prediction



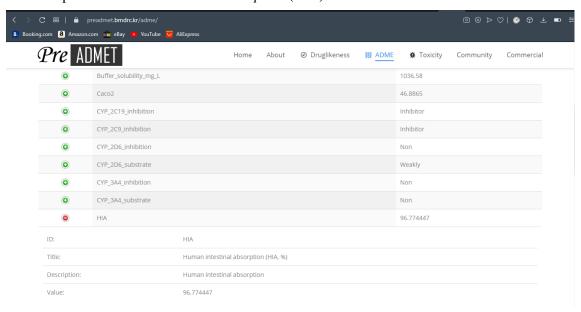
2. MOL file ligan dicopy pada WordPad



3. Masukkan MOL file yang telah dicopy pada notepad ke Load Molecule pada web Pre ADMET online

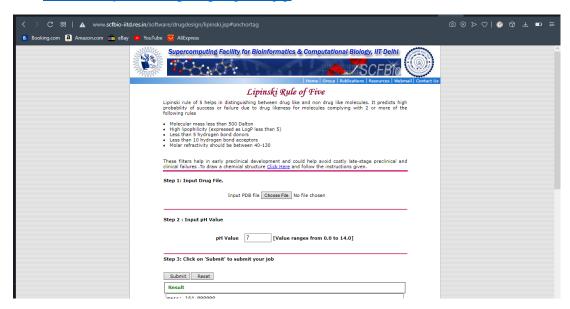


4. Hasil prediksi Human Intestinal Absorption (HIA)

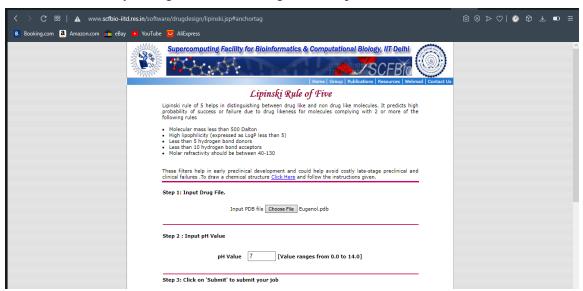


Lampiran 4. Uji Lippinski Rule of five (Ro5)

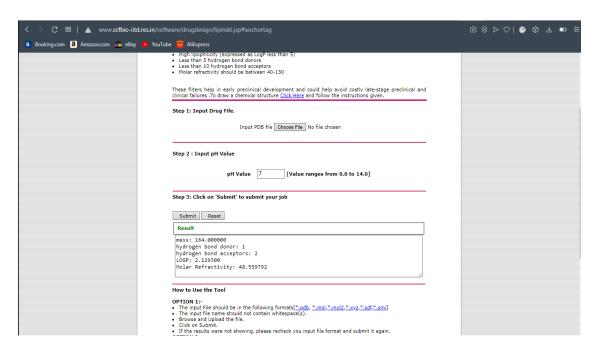
1. Masuk ke situs uji Lippinski *Rule of five* online yaitu http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp



2. Masukkan senyawa ligan bentuk 3D dengan format pdb kemudian submit

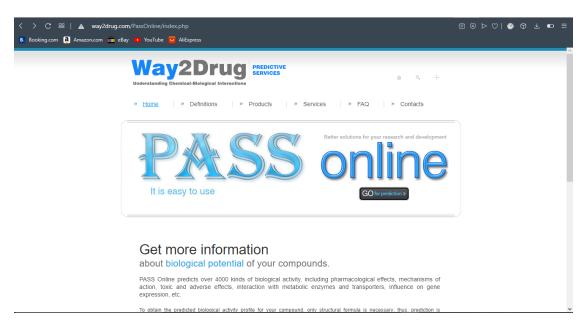


3. Hasil uji *Lippinski Rule of five* (Ro5)

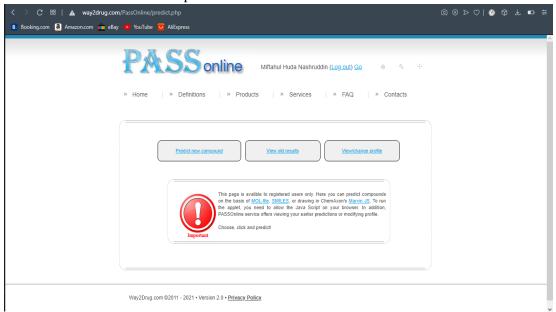


Lampiran 5. Uji Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)

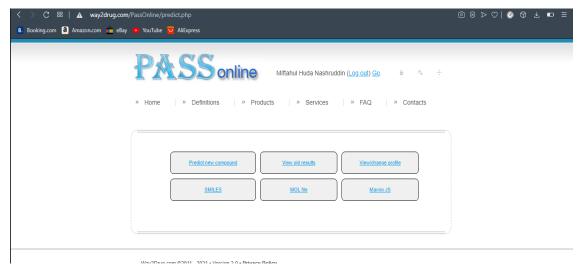
1. Masuk ke situs uji *Prediction of Activity Spectra for Substances* (PASS) online yaitu http://www.pharmaexpert.ru/passonline/ kemudian pilih *go for prediction*.



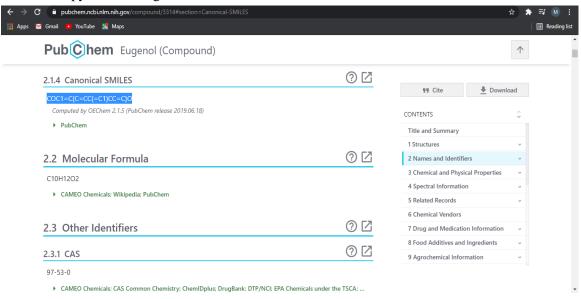
2. Pilih Predict new compound



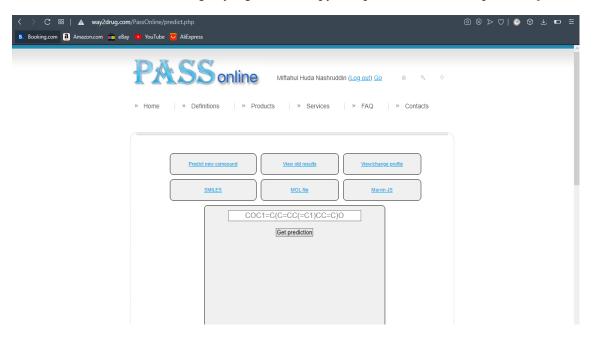
3. Kemudian pilih SMILES



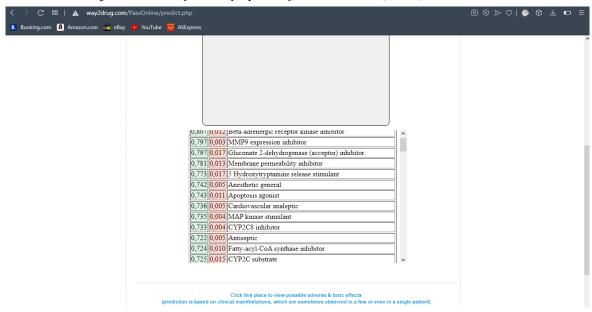
4. Copy SMILES ligan dari Pubchem



5. Masukkan SMILES ligan yang sudah dicopy dari pubchem kemudian pilih Get prediction

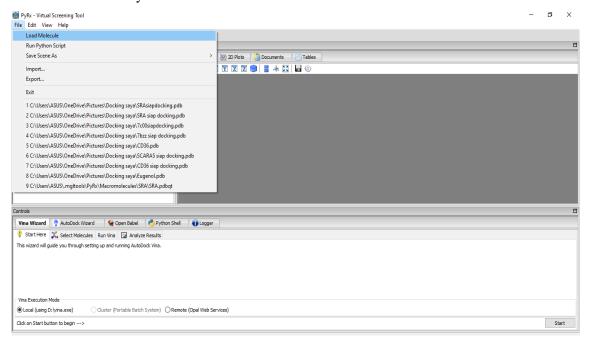


6. Hasil Uji Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS)

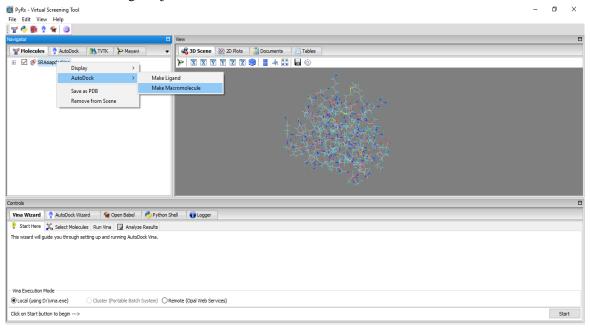


Lampiran 6. Uji Molecular Docking dengan Pyrx

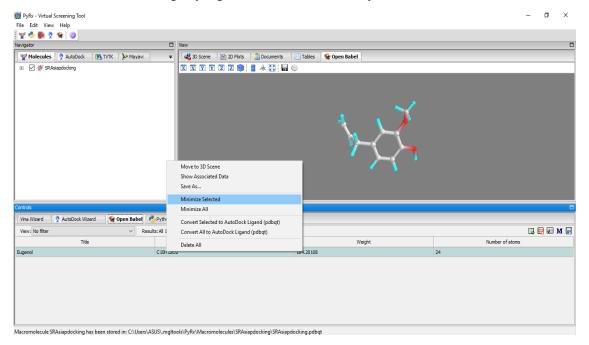
1. Membuka sotware Pyrx kemudian memasukkan file reseptor yang sudah dipreparasi sebelumnya



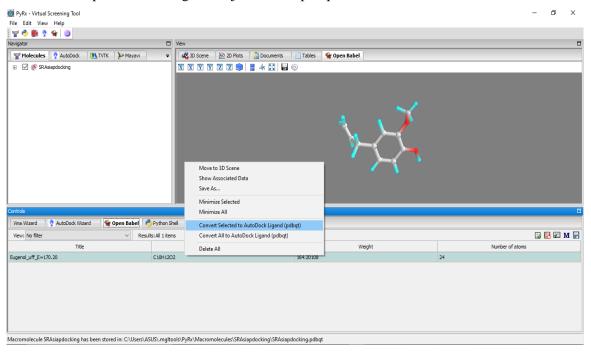
2. Protein target dijadikan makromolekul



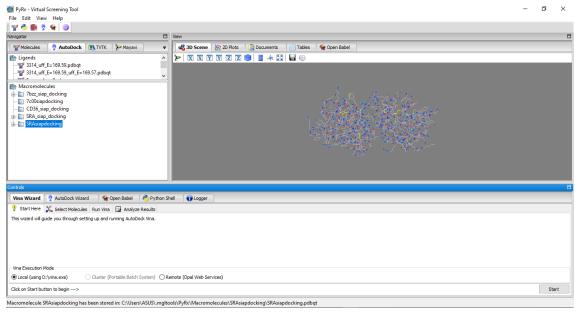
3. Memasukkan ligan yang telah diunduh sebelumnya dan di *minimize*



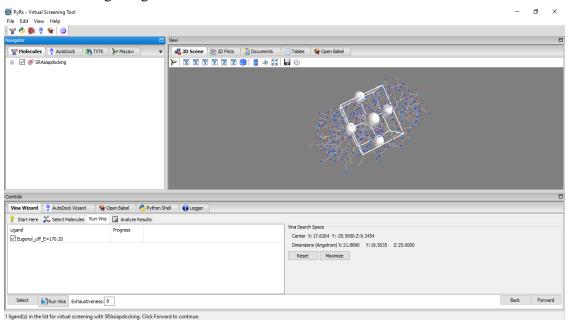
4. Preparasi format ligan menjadi format pdbqt



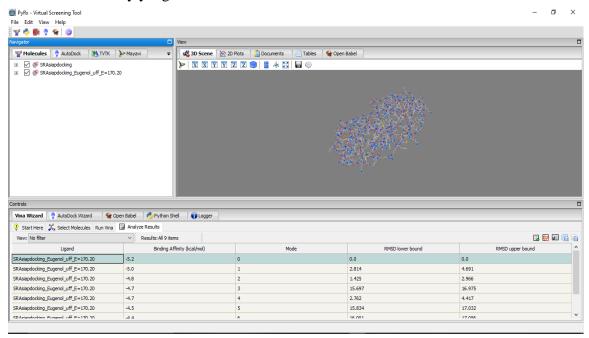
5. Melakukan docking menggunakan autodock vina



6. Mengatur grid box

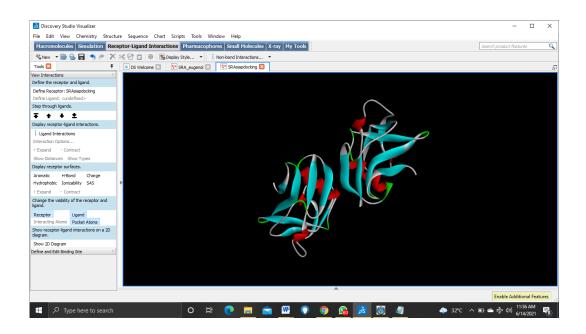


7. Hasil *Molecular Docking* disimpan filenya dengan format pdbqt, dipilih juga binding affinity yang terkecil

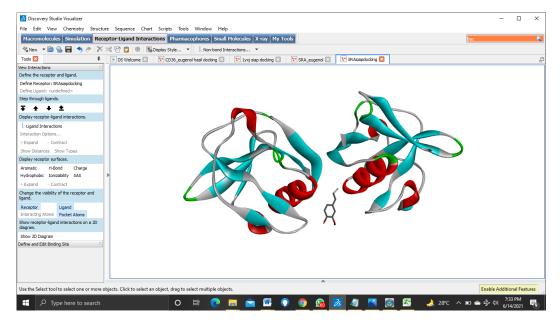


Lampiran 7. Visualisasi Molecular Docking

1. Membuka software BIOVIA Discovery studio kemudian mengubah kualitas background



2. Mengubah tampilan model struktur 3D



3. Melihat ikatan dan residu yang terbentuk

